

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)
DU BACLOFENE
DANS L'ALCOOLO-DEPENDANCE**

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

VERSION 1 (FEVRIER 2014)

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoires</p> <p>SANOFI-AVENTIS France 1-13, Bd Romain-Rolland 75014 Paris</p> <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison</p>
--	---

Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CNIL : Commission nationale informatique et libertés

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

CSAPA : centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : recommandation temporaire d'utilisation

1 LES RECOMMANDATIONS TEMPORAIRES D'UTILISATION

Généralités

En l'absence d'alternative thérapeutique appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), et sous réserve notamment que le prescripteur en informe son patient et qu'il le mentionne sur l'ordonnance, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM dans les deux cas suivants¹ :

- lorsque le prescripteur, au vu des données acquises de la science et sous sa seule responsabilité, juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ;

ou

- lorsque l'indication, ou les conditions d'utilisation concernées font l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

L'élaboration d'une RTU est une procédure dérogatoire et exceptionnelle ; elle permet de répondre à un besoin thérapeutique non couvert dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Elle est octroyée pour une durée maximale de 3 ans.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi joint à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi ; ce suivi particulier a pour double objectif de confirmer *in fine* le bien-fondé de cette utilisation hors AMM ou non, et de mieux assurer dans cette attente la sécurité des patients traités dans ce cadre dérogatoire.

Protocole de suivi

Le Protocole de Suivi définit les critères de prescription du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance, notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du produit.

Documents inclus dans le Protocole de Suivi :

Le Protocole de Suivi comporte les documents suivants :

1. Une fiche d'initiation de traitement et des fiches de suivi permettant le recueil des données d'efficacité et de sécurité des patients traités dans le cadre de la RTU (cf. Annexe I),
2. L'argumentaire de l'ANSM justifiant l'utilisation du médicament concerné dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II),
3. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de son AMM telles que décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP, cf. Annexe III) et dans le cadre de la RTU,
4. Une note destinée au patient l'informant du contexte particulier de son traitement (cf. Annexe IV),

¹ article L. 5121-12-1 du code de la santé publique issu de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

- 5 Un rappel des modalités de déclaration obligatoire des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament, ainsi que les formulaires de déclaration par les professionnels de santé et par les patients (cf. Annexe V),
- 6 Un modèle d'attestation mensuelle de traitement (cf. Annexe VI).

Ce Protocole de Suivi est disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique activités, RTU) ainsi que sur le site des laboratoires.

Exploitation des données.

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées aux laboratoires pharmaceutiques et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les laboratoires pharmaceutiques veilleront à préserver la confidentialité des données recueillies. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès, rectification et opposition auprès des médecins, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques. Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

L'ensemble des données collectées dans le cadre de la RTU par les prescripteurs seront recueillies et analysées par les laboratoires concernés et transmises semestriellement à l'ANSM. Ces données devront comporter notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance).

Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, seront publiés sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2 LE BACLOFENE ET SON AMM

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA B et un relaxant musculaire d'action centrale. Actuellement, il existe en France deux spécialités pharmaceutiques contenant du baclofène administré par voie orale :

- LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (titulaire : Novartis Pharma SAS)
- BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé (titulaire : Sanofi Aventis France)

Dans le cadre de leur AMM (cf. RCP en annexe III), ces spécialités sont indiquées dans le traitement :

- des contractures spastiques de la sclérose en plaques
- des contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique)
- des contractures spastiques d'origine cérébrale

à une dose maximale de 80 mg/jour. En milieu hospitalier, des posologies de 100 à 120 mg/jour peuvent être atteintes.

Les conditions de prescription et de délivrance de ces deux spécialités dans le cadre de leur AMM sont les suivantes : « Liste I », c'est à dire qu'elles ne sont disponibles que sur ordonnance.

3 LE BACLOFENE DANS LA DEPENDANCE A L'ALCOOL : MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE SUIVI DES PATIENTS

La présente RTU vise à permettre et à encadrer l'utilisation du baclofène dans des indications autres que celles de l'AMM, à savoir :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles »
- et

- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles »

Des études suggèrent en effet que le baclofène, par ses effets sur le système nerveux central, entraîne un effet anxiolytique mais qu'il aurait également un effet sur la dépendance et sur l'appétence à l'alcool.

Deux essais cliniques sont en cours en France pour confirmer l'efficacité et la sécurité du baclofène dans ces indications. Il s'agit des essais :

- **Bacloville** (promoteur AP-HP) : étude randomisée, en double aveugle versus placebo menée chez les patients présentant un risque élevé de dépendance à l'alcool. Elle a pour objectif d'évaluer la proportion de patients atteignant un risque faible de consommation d'alcool ou une abstinence totale selon les critères de l'OMS après 1 an de traitement par baclofène à une dose comprise entre 15 mg/j et 300 mg/j.
Cette étude prévoit d'inclure 320 patients qui seront traités pendant 1 an.
La fin de cette étude est prévue pour juin 2014.
- **Alpadir** (promoteur Ethypharm) : étude multicentrique randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du baclofène à la dose de 180 mg/j dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients alcoolo-dépendants.
Cette étude prévoit d'inclure 316 patients qui seront suivis pendant 24 semaines.
La fin de cette étude est prévue pour juillet 2014.

L'inclusion des patients dans ces essais est à privilégier. En effet, seuls les essais cliniques permettent d'apporter une réponse fiable en termes d'efficacité et de sécurité.

Toutefois, l'ANSM estime que les données disponibles à ce jour, constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfice / risque du baclofène est présumé favorable dans la dépendance à l'alcool. Ces données sont détaillées en annexe II.

Il est cependant rappelé que la priorité doit être donnée aux traitements existants disposant de l'AMM pour l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et pour la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque.

3.1 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION DU MEDICAMENT

Critères de prescription :

- Sujets, âgés de 18 ans et plus, présentant une alcoolo-dépendance selon les critères du DSM IV (consommation à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS) ;
- Sujets ayant été informés de l'usage hors AMM du produit et des risques potentiels (cf. note d'information patient) ;
- Après échec de tentatives de maintien de l'abstinence ou de réduction de la consommation d'alcool avec les traitements ayant l'AMM pour ces indications ;
- Ayant une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer ;
- Le traitement par baclofène doit être associé au suivi psychosocial décidé par le médecin.

Pour les patients déjà traités avant la mise en place de la RTU à des posologies > 180 mg/jour, un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie²) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

² Cf. liste et coordonnées des CSAPA sur le site : <http://www.drogues-info-service.fr/?Le-Centre-de-Soins-d>

Contre-indications à l'initiation d'un traitement par baclofène

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- insuffisance rénale, cardiaque ou pulmonaire sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises comitiales ;
- maladie de Parkinson ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- conducteurs de véhicule (notamment voiture, deux roues) ou utilisateurs de machines au cours de la phase de titration de la posologie ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

Posologie :

La progression posologique suivante est recommandée :

- commencer par un ½ comprimé de **baclofène 10 mg** trois fois par jour pendant 2 à 3 jours,
- puis ½ + ½ + 1 (2-3 jours),
- puis ½ + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis 1 + 1 + 1 (2-3 jours),
- puis augmenter d'un comprimé tous les 3 jours jusqu'à apparition de l'effet du baclofène.

Au cours de la phase de titration de la posologie, le prescripteur doit réévaluer régulièrement l'efficacité et la tolérance du traitement afin de déterminer la dose la plus faible permettant d'obtenir une réponse optimale et une bonne tolérance.

A partir de la dose de 120 mg/jour, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA³).

Toute posologie supérieure ou égale à 180 mg/jour, ou supérieure ou égale à 120 mg/jour pour les patients âgés de plus de 65 ans, nécessitera un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.

La dose maximale de 300 mg/jour ne devra pas être dépassée.

Si des effets indésirables apparaissent (un des plus fréquents étant par exemple la somnolence), la progression posologique sera ralentie en augmentant la durée des plateaux jusqu'à une semaine en attendant la disparition de ces signes.

³ Cf. liste et coordonnées des CSAPA sur le site : <http://www.drogues-info-service.fr/?Le-Centre-de-Soins-d>

La posologie peut être diminuée en fonction de la tolérance au cours du suivi par paliers par exemple de 10 ou 15 mg tous les 2 jours.

En cas d'atteinte stabilisée de l'objectif thérapeutique, une réduction de doses devra être envisagée.

En cas d'arrêt du traitement, une réduction progressive des doses devra être respectée (cf. chapitre 3.2)

Traitements associés

Les traitements du maintien de l'abstinence ou de la réduction de la consommation d'alcool, ayant ou non l'AMM pour ces indications, ne doivent pas être prescrits en association au baclofène.

Le médecin prescripteur est libre de prescrire tout autre médicament associé qu'il jugera utile en fonction de l'état du patient. Cependant, le patient devra être informé des précautions et mises en garde pour l'utilisation du ou des traitements choisis, conformément au RCP.

En raison de la sédation, de l'hypotension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. L'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de majorer ces effets doit être évitée.

Effets indésirables

Les effets indésirables connus avec le baclofène dans le cadre de l'AMM sont décrits dans le RCP (cf. annexe III). De plus, l'ANSM dispose des données du suivi national de pharmacovigilance du baclofène lors de son utilisation à haute dose dans le traitement de la dépendance à l'alcool ainsi que de celles issues des essais cliniques en cours, permettant de mieux définir le profil de sécurité du baclofène dans cette indication.

Les effets indésirables cités ci-dessous, étant principalement issus de la notification spontanée, leur incidence ne peut être précisément définie. Cependant, il apparaît que les effets neuropsychiatriques sont les plus fréquemment rapportés.

A ce jour, les effets indésirables rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neuropsychiatriques (sédation, paresthésies, acouphènes, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, syndrome confusionnel, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, décompensation maniaque, trouble du sommeil, crises convulsives, syndrome de sevrage),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, constipation, sécheresse buccale),
- des troubles cutanés (érythème, urticaire, hyperhidrose),
- des troubles musculosquelettiques (hypotonie, myalgie, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (dysurie, pollakiurie, incontinence),
- troubles cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie),
- troubles métaboliques (hypertriglycéridémie, effet sur la glycémie, effet sur le poids),
- troubles respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, troubles pulmonaires).

Conditions de prescription et de délivrance

Les conditions de prescription et de délivrance du baclofène dans le cadre de cette RTU sont les mêmes que celles de l'AMM, c'est-à-dire que le médicament est disponible sur ordonnance rédigée par tout médecin. L'ordonnance porte la mention « Prescription hors AMM ».

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait du baclofène dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du RCP correspondant à l'AMM (cf. Annexe III).

Le traitement sera prescrit pour une période de un (1) mois maximum.

3.2 MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Afin d'assurer le suivi des patients et de colliger les informations au cours de chacune des visites prévues par le Protocole de Suivi, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie par voie électronique, directement via un site internet dédié sécurisé (voir chapitre 4 et fiches de suivi en Annexe I).

Visite d'initiation de traitement

Si le patient répond aux critères de prescription de baclofène lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (cf chapitre 3.1)
- informe le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie,
- remet au patient la note d'information destinée au patient (cf. Annexe IV) et l'informe des modalités de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé via le formulaire de signalement-patient (cf. Annexe V).
- informe, le cas échéant, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe I), selon les modalités décrites en section 4,
- rédige une ordonnance pour 1 mois de traitement maximum, incluant la posologie détaillée et porte la mention « Prescription hors AMM » et remet au patient l'attestation mensuelle de traitement imprimable depuis le portail.

Visites de suivi jusqu'à l'arrêt du traitement

Pendant la phase de progression posologique, une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Si nécessaire, des consultations supplémentaires pourront être programmées.

Ensuite, les consultations de suivi seront effectuées au moins mensuellement jusqu'à l'arrêt du traitement.

Chaque mois, si le médecin prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il doit :

- vérifier l'absence de l'apparition d'une nouvelle contre-indication au traitement,
 - remplir une fiche de suivi du traitement,
 - rédiger une nouvelle ordonnance pour 1 mois maximum et remettre au patient l'attestation mensuelle de traitement imprimable depuis le portail.
-
- En cas de prescription supérieure à 120 mg/jour, un 2^e avis est nécessaire ; un avis collégial est nécessaire si la dose envisagée est supérieure à 180 mg/jour, ou supérieure à 120 mg/jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans, voir chapitre 3. posologie).

Les données recueillies porteront notamment sur :

- la consommation d'alcool mesurée selon les critères OMS (unités d'alcool exprimées en grammes). L'évaluation se fera sur la base des déclarations du patient
- l'évaluation du « craving » (envie irrépressible d'alcool) score en 10 points sur une échelle analogique,
- les résultats des dosages des transaminases et des gamma GT si ils sont disponibles,

- les événements indésirables développés par le patient au cours du traitement et leur lien de causalité avec le traitement par baclofène.

Recueil des événements indésirables

Dans le cadre de cette RTU, l'attention des professionnels de santé est particulièrement attirée sur l'importance de signaler via le cahier de recueil d'informations informatisé :

- Les événements indésirables graves ayant entraîné :
 - un décès
 - une mise en jeu du pronostic vital
 - une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
 - une incapacité ou invalidité permanente
 - une autre situation médicale grave
- Les événements indésirables suivants qui sont considérés d'intérêt particulier :
 - fracture, chute, accident de la voie publique
 - trouble anxieux ou dépressif sévère, idées suicidaires, tentative de suicide ou autres comportements suicidaires
 - décompensation maniaque
 - convulsions, coma

Le professionnel de santé devra indiquer sur le cahier de recueil d'information informatisé le lien de causalité avec le baclofène pour tout événement indésirable signalé sur le cahier de recueil d'information informatisé. Si le professionnel de santé estime que l'un des événements indésirables est en lien avec le traitement par baclofène il devra alors également le déclarer immédiatement au centre régional de pharmacovigilance. En effet, il est rappelé que tous les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement au centre régional de pharmacovigilance (CRPV), tout effet indésirable dont ils ont connaissance, suspecté d'être dû à un médicament.

Les modalités de déclaration des effets indésirables sont disponibles en annexe V (formulaires cerfa).

Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement, celui-ci devra être progressif (en 1 à 4 semaines, par paliers par exemple de 10 ou 15 mg tous les 2 jours).

Le prescripteur signalera l'arrêt à l'aide de la fiche de suivi de traitement (cf Annexe I) et renseignera la raison de l'arrêt.

Chez un patient abstinent, la rechute ponctuelle n'est pas une raison d'arrêt du traitement et du suivi dans le cadre de la RTU. Ces patients seront pris en compte pour mesurer l'effet du traitement sur la réduction de consommation. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le formulaire de déclaration d'effet indésirable devra être également rempli par le prescripteur (cf. Annexe V).

4 MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES INFORMATIONS RELATIVES AUX PATIENTS

Les informations relatives aux patients suivis dans le cadre de cette RTU (cf fiches en annexe I) seront saisies par le médecin prescripteur dans un cahier de recueil d'informations informatisé accessible via une connexion internet sécurisée (avec login et mot de passe) à l'adresse suivante :

<https://www.rtubaclofene.org>

En cas d'impossibilité ou de difficultés de connexion internet, le numéro vert suivant est à votre disposition :

La transmission par les prescripteurs des informations relatives aux patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement dans ces indications, et de garantir la sécurité des patients traités.

Le recueil des informations sera réalisé par la « **Cellule RTU Baclofène** » de la société de service mandatée par les 2 laboratoires concernés.

Les informations colligées seront analysées par cette société/les laboratoires concernés et feront l'objet de synthèses, tous les 6 mois après le début de la RTU (rapports intermédiaires) et à la fin de la RTU (rapport final). Ces rapports et leur résumé seront transmis à l'ANSM qui diffusera sur son site internet les résumés après validation: www.ansm.sante.fr.

5 PROTECTION DES DONNEES PERSONNELLES

Les modalités de recueil et de traitement de données à caractère personnel dans le cadre de cette RTU ont été autorisées par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recours à des données indirectement nominatives (identification des patients à l'aide d'un numéro d'ordre d'entrée dans la RTU) est justifié par la nécessité de pouvoir effectuer des demandes d'informations complémentaires auprès des médecins concernés après réception et saisie des questionnaires, afin de garantir la qualité des données, de pouvoir effectuer un contrôle en cas de litige lors de l'informatisation des données et de permettre aux médecins d'identifier les patients devant faire l'objet d'un recueil ultérieur de données.

Les médecins devront remplir et conserver une table de correspondance leur permettant de retourner dans le dossier du patient en fonction de son numéro d'ordre d'entrée dans la RTU afin de pouvoir répondre à ces demandes.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, le patient sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette RTU, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin.

Le patient a également un droit d'opposition au traitement de ses données personnelles ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité du prescripteur et non dans le cadre de cette RTU.

Les informations nominatives relatives aux médecins prescripteurs dans le cadre de la RTU seront déclarées et les médecins sont informés via le présent protocole, de leur droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces informations auprès de la Cellule RTU baclofène.

ANNEXES

Annexe I **Contenu des fiches de suivi médical à compléter par les prescripteurs dans le cahier de recueil de données informatisé**

- Fiche d'initiation de traitement ou Fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par Baclofène
- Fiche de suivi

Annexe II **Argumentaire de l'ANSM pour l'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool et Références bibliographiques**

Rappel des médicaments disposant d'une AMM dans la dépendance à l'alcool

Annexe III **Résumés des caractéristiques du produit et notices de LIORESAL comprimés sécable 10 mg et de BACLOFENE ZENTIVA comprimés 10 mg, dans le cadre de l'AMM**

Annexe IV **Note d'information destinée au patient dans le cadre de la RTU**

Annexe V **Déclaration des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :**

- Par les professionnels de santé,
- Par les patients.

Annexe VI **Modèle d'attestation mensuelle de traitement**

ANNEXE I : FICHES DE SUIVI MEDICAL

1. Fiche d'initiation de traitement ou Fiche d'entrée dans le suivi dans le cadre de la RTU pour les patients déjà sous traitement par baclofène
2. Fiche de suivi

Tableau récapitulatif des données à colliger par fiche :

	Initiation de traitement	Suivis (consultations ou contacts téléphoniques)	si arrêt du traitement
Historique du patient :			
Objectifs du patient	X		
Vérification des critères de prescription dans la RTU	X		
Dépendance :			
Tentative précédente (oui/non)	X		
Consommation (g d'alcool dans la semaine précédente)	X	X	
Score de craving (0 à 10)	X	X	
Bilan biologique (si disponible) :			
ALAT / ASAT	X	X	X
Gamma GT	X	X	X
Survenue d'un événement indésirable depuis le dernier suivi (si oui) et nature selon la liste proposée :			
Fracture		X	X
Chute		X	X
Accident de la voie publique		X	X
Trouble anxieux ou dépressif sévère		X	X
Idées suicidaires		X	X
Tentative de suicide		X	X
Autres comportements suicidaires		X	X
Décompensation maniaque		X	X
Convulsions		X	X
Coma		X	X
Autre événement indésirable jugé médicalement significatif		X	X
Traitement par Baclofène :			
Date de début de traitement par baclofène	X	X	
Date de fin de traitement par baclofène			X
Posologie (mg/j) et Phase (titration ou plateau)	X	X	
Raison principale d'arrêt			X

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

OU FICHE D'ENTREE DANS LE SUIVI DANS LE CADRE DE LA RTU POUR LES PATIENTS DEJA SOUS TRAITEMENT

Médecin prescripteur :	Initiales patient : _ _ _ _ - _ (NOM - Prénom)
Adresse e-mail :	Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ JJ MM AAAA
Numéro RPPS :	Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact: _ _ _ _ _ _ _ _ JJ MM AAAA	N° de patient : _ _ _ _ _ _ _ _ (Sera attribué automatiquement par le système lors de la déclaration par le médecin)

PATIENT

Initiation de traitement : Objectif du patient :

Affichage conditionnel si le patient est en initiation de traitement

- Patient ayant bénéficié d'un sevrage récent (moins d'un mois) et ayant pour objectif une abstinence totale
- Patient non sevré désirant une réduction de la consommation d'alcool

Patient déjà en cours de traitement par Baclofène :

Affichage conditionnel si le patient est déjà en cours de traitement

Date de début du traitement |_|_| |_|_| |_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Posologie actuelle* : _____ mg / j le patient est-il en phase de :

- plateau titration

*Attention : en cas de posologie supérieure à 180 mg/j un avis collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie est recommandé.

Le patient répond-il aux critères de la RTU (notamment le respect des critères de prescription et l'absence de contre-indications) ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il été informé de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM ?

- Oui Non=> Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Le patient a-t-il reçu la note d'information et a-t-il été informé de l'interdiction de conduire ou d'utiliser des machines en début de traitement ?

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

HISTOIRE DE LA DEPENDANCE

Patient ayant déjà fait des tentatives infructueuses de maintien de l'abstinence ou de diminution de la consommation d'alcool avec des autres traitements ayant une AMM pour ces indications :

- Oui Non => Si la réponse est non, le patient ne peut pas être traité

Dépendance :

- **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽⁶⁾, au cours de la semaine précédant la visite :**

|_|_| gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif => 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau ([lien](#))

- **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente ? (entourer un des nombres ci-dessous)**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais								Tout le temps		

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ?

Oui Non

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Date du dernier bilan : |__| |__| |____| (JJ/MM/AAAA)

Résultats :	<i>Unité SI</i>	<i>Autre Unité</i>	<i>Valeur</i>
ALAT :	UI/L	_____	_____
ASAT :	UI/L	_____	_____
γGT :	UI/L	_____	_____

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du médecin lors de la saisie de la CDA

Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.

Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

FICHE DE SUIVI
TOUS LES 15 JOURS EN PERIODE DE TITRATION OU MENSUEL

Médecin prescripteur : Adresse e-mail : Numéro RPPS :	Initiales patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(NOM – Prénom)</small> Date de naissance : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>JJ MM AAAA</small> Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Date de contact : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>JJ MM AAAA</small>	N° de patient : <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>(automatique)</small>

- **Type de contact :** Téléphonique
 Consultation en cabinet

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR BACLOFENE

Affichage conditionnel : S'il s'agit de la première fiche pour un patient en instauration de traitement

Date d'instauration du traitement : (JJ/MM/AAAA)

Nom de marque du traitement reçu depuis le dernier contact
 Baclofène Zentiva® Liorésal®

➤ **Le patient est-il toujours sous traitement ?** Oui Non

☞ **Si Oui : posologie actuelle :** _____ mg / j ; le patient est-il en phase de : plateau titration

⇒ *En cas de posologie supérieure à 120 mg/j vous devez solliciter l'avis d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcool-dépendance (un psychiatre, un addictologue ou un médecin exerçant dans un CSAPA).*

⇒ *En cas de posologie supérieure à 180 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie.*

Affichage conditionnel à la place des deux phrases au-dessus : S'il s'agit d'un patient âgé de plus de 65 ans

⇒ *Attention, votre patient est âgé de plus de 65 ans, la progression posologique doit être encore plus prudente, en cas de posologie supérieure ou égale à 120 mg/j vous devez avoir obtenu un avis favorable collégial au sein d'un CSAPA ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie*

⇒ *La posologie de 300 mg/j ne doit pas être dépassée.*

>> Si la posologie est supérieure ou égale à 120 mg/jour :
Avez-vous obtenu un avis favorable d'un spécialiste? Oui Non

⇒ *Si la réponse est non, vous ne devez pas continuer à augmenter les doses avant d'avoir adressé votre patient à un spécialiste*

☞ **Si Non,**

☞ **Date de dernière prise du traitement :** (JJ/MM/AAAA)

☞ **Posologie avant l'arrêt =>** Dose totale journalière: _____ mg/j et Prise(s) : ____ / jour

☞ **Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible):**

- Effet thérapeutique non satisfaisant
 Souhait du patient d'interrompre le traitement
 Patient perdu de vue - date dernière visite : (JJ/MM/AAAA)

- Décès : préciser la date : _____ (JJ/MM/AAAA)
- ↳ Décès suspecté être lié au traitement par Baclofène: Oui ⁽¹⁾ Non
- Effet indésirable lié au **baclofène** ⁽¹⁾
- Grossesse
- Autre raison :



(1) Vous avez signalé un évènement indésirable ou un décès susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

SUIVI DE LA DEPENDANCE

➤ **Consommation Déclarée d'Alcool journalière, « CDA » en grammes d'alcool⁽⁶⁾, au cours de la semaine précédente:**

_____ gramme(s) d'alcool (moyenne journalière)

(6) : Unité standard : un verre de vin / bière / apéritif / digestif ⇒ 10 grammes d'alcool pur, environ, voir tableau [\(lien\)](#)

➤ **Score de Craving : Comment votre patient évalue-t-il son envie de boire dans la semaine précédente?** (entourer un des nombres ci-dessous)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<i>Jamais</i>											<i>Tout le temps</i>

Affichage conditionnel du tableau ci-dessous en cas de demande du medecin lors de la saisie de la CDA

(2) Une unité standard correspond à environ 10 g d'alcool pur environ.
Le tableau ci-dessous présente le nombre d'unités standards consommées par type de contenant :

Boisson	Degré d'alcool	Format	Nombre d'unité(s) standard(s)
Bière	• Normal (~ 4.5 %)	• Demi (0,25 L)	• 1
		• Pinte (0.5 L)	• 2
	• Fort (~ 7 %)	• Demi (0,25 L)	• 1.5
		• Pinte (0.5 L)	• 3
Cidre	• ~ 6 %	• Pinte (0.5 L)	• 2.5
Vin	• 12.5 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 7,5
	• 14 %	• ¼ de bouteille (18.57 cL)	• 2
		• Bouteille (0.75 L)	• 8,5
Alcool fort (vodka, whisky, gin, etc...)	• 40 %	• Une mesure (3 cL)	• 1
	40 %	Bouteille (0.75 L)	24

Bilan biologique

Disposez-vous de résultats biologiques ? Oui Non
↳ Si oui, merci de les reporter ci-dessous

Affichage conditionnel si le médecin dispose de résultats biologiques

Date du dernier bilan : | | | (JJ/MM/AAAA)

Résultats : **Unité SI** **Autre Unité** **Valeur**

ALAT : UI/L | | |

ASAT : UI/L | | |

γGT : UI/L | | |

TOLERANCE

➤ **Depuis la dernière visite, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants?**

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à un EI ou noté un texte dans la zone de texte libre

		Préciser la gravité de cet événement	Suspectez-vous que l'événement soit susceptible d'être dû au baclofène ?
Fracture	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Chute	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Accident de la voie publique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble anxieux sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Trouble dépressif sévère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Idées suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Tentative de suicide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autres comportements suicidaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Décompensation maniaque	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Convulsions	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Coma	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non
Autre évènement indésirable jugé médicalement significatif : (à compléter)		<input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Oui (3) <input type="checkbox"/> Non

Affichage conditionnel si le médecin a coché oui à suspectez-vous que l'un de ces événements soit susceptible d'être dû au baclofène ?

- (3) Vous avez signalé un évènement indésirable susceptible d'être lié au baclofène, nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>) à l'aide du formulaire disponible en Annexe V du protocole (lien).

Affichage conditionnel si le médecin n'a coché oui à aucun EI et rien noté dans la zone de texte libre

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>), à l'aide du formulaire Cerfa disponible en Annexe V du protocole (lien).

ANNEXE II : ARGUMENTAIRE DE L'ANSM POUR L'UTILISATION DU BACLOFENE DANS LA DEPENDANCE A L'ALCOOL ET REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Rappel des médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans « l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool » et « la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque » :

MÉDICAMENT	INDICATION
AOTAL 333 mg cp enrobé gastro-résistant / acamprosate calcique	L'acamprosate est indiqué dans le "maintien de l'abstinence chez le patient alcoolo-dépendant". Il doit être associé à la prise en charge psychologique.
ESPERAL 500 mg cp /disulfirame	Adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance.
NALTREXONE INTAS PHARMACEUTICALS et MYLAN 50 mg cp pellic séc / chlorhydrate de naltrexone	Dans le cadre de la toxicomanie aux opiacées, traitement de soutien: - après la cure de sevrage en consolidation, - dans la prévention tertiaire pour éviter les rechutes. Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
REVIA 50 mg cp pelliculé sécable /chlorhydrate de naltrexone	Traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants.
SELINCRO (en attente de commercialisation)	Réduction de la consommation d'alcool chez les adultes dépendants à l'alcool, à consommation élevée (> 60 g/jour pour les hommes ; > 40 g/jour pour les femmes) sans symptômes de manque ni nécessité d'une désintoxication immédiate.

Argumentaire :

- Les résultats positifs de 3 études cliniques de bonne qualité méthodologique, monocentriques certes mais contrôlées, randomisées, en double-aveugle versus placebo constituent un des éléments en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfique / risque favorable. Une 4^{ème} étude réalisée dans les mêmes conditions n'a pas montré de résultats favorables.

- Deux études réalisées en ouvert, non comparatives mais à doses élevées (jusqu'à 400 mg/jour) suggèrent une efficacité du baclofène sur le besoin et la consommation d'alcool, au moins pour une population de patients souffrant d'addiction à l'alcool ; ces études constituent un des éléments en faveur d'une présomption d'efficacité et de balance bénéfique / risque favorable.

▪ Données d'efficacité / utilisation

Etudes cliniques

**Quatre études cliniques randomisées, en double-aveugle, versus placebo.
Ces études ont fait l'objet de publications.**

Etude 1 : Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Domenicali M., Bernardi M., Janiri L., Agabio R., Colombo G., Gessa G. L. and Gasbarrini G. (2002a), *Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. Alcohol & Alcoholism* 2002; 37: 504-08.

Etude 2 : Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A., Abenavoli L., D'Angelo C., Caputo F., Zambon A., Haber P.S., Gasbarrini G. (2007), *Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependant patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. Lancet* 2007; 370: 1915-22

Etude 3 : Garbutt *et al.* Efficacy and safety of baclofène for alcohol dependence: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2010.

Etude 4 : Addolorato *et al.* Dose-response effect of baclofène in reducing daily-alcohol intake in alcohol dependence: secondary analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2011

Etude versus comparateur actif

Etude 5 : Addolorato *et al.* Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. 2006

Etude 1 (Addolorato *et al.*, 2002)

Méthodologie

Etude randomisée, en double aveugle vs placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène administré par voie orale sur le besoin et la consommation d'alcool chez le sujet alcoolo-dépendant.

Durée du traitement : 4 semaines.

Posologie : initiation à la dose de 15 mg/j en 3 prises pendant 3 jours, puis 30 mg/j en 3 prises à partir du 4^{ème} jour de traitement.

Population

Patients âgés en moyenne de 47.3 ans avec ancienneté de dépendance à l'alcool de 11.8 ans et dernière consommation d'alcool au cours des 24h précédant l'inclusion.

Etaient exclus : notamment patients avec maladie psychologique associée à un traitement par médicament psychoactif, épilepsie ou convulsions épileptiformes, addiction à une drogue autre que la nicotine.

Principaux critères d'efficacité

- Maintien et durée cumulative de l'abstinence (nombre de jours cumulés d'abstinence)
- Consommation d'alcool
- Besoin d'alcool
- Evolution de l'anxiété et de la dépression

Sécurité d'utilisation

Fréquence des événements indésirables

Résultats

39 patients randomisés : 20 dans le groupe baclofène et 19 dans le groupe placebo

Nombre de patients ayant arrêté le traitement au cours de l'étude : 3 dans le groupe baclofène et 8 le groupe placebo ; différence NS (p=0,06).

Efficacité

70% de patients sous baclofène avec maintien de l'abstinence tout au long de l'étude vs 21.1% dans le groupe placebo (p<0.05).

Durée de l'abstinence : 19,6 j (groupe baclofène) vs 6.3 j (groupe placebo) ; p<0.005

Besoin d'alcool : effet favorable du baclofène

Anxiété et dépression : effet favorable du baclofène sur l'anxiété (F=4,62 ; p<0,05) mais pas sur la dépression (F=0,70 ; p>0,05).

Etude 2 (Addolorato *et al.*, 2007)

Méthodologie

Etude monocentrique, randomisée, en double aveugle vs placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène, administré par voie orale, sur le maintien de l'abstinence à l'alcool chez le sujet alcoolo-dépendant présentant une cirrhose hépatique.

Durée du traitement : 12 semaines

Posologie : 15 mg/j en 3 prises pendant 3 jours puis 30 mg/j en 3 prises à partir du 4^{ème} jour de traitement.

Population

Patients majoritairement masculins (72%), âge moyen, 49 ans avec ancienneté de dépendance à l'alcool de 16 ans.

Etaient exclus notamment : maladie psychologique associée à un traitement par médicament psychoactif ou de l'épilepsie, addiction à une drogue autre que la nicotine.

Critères d'efficacité

Maintien et durée de l'abstinence et besoin d'alcool.

Sécurité d'utilisation

Fréquence des événements indésirables

Résultats

84 patients ont été randomisés pour recevoir soit le baclofène à 30 mg/j (42 patients), soit un placebo (42 patients).

19 patients ont arrêté l'étude (6 dans le groupe baclofène et 13 dans le groupe placebo ; $p=0,12$ entre les groupes).

Efficacité

Proportion de patients avec maintien de l'abstinence tout au long du suivi : 71% (groupe baclofène) vs 29% (groupe placebo); $p=0,0001$,

Durée cumulative de l'abstinence : 62,8 j sous baclofène vs 30,8 j sous placebo; $p=0,001$,

Besoin d'alcool : effet favorable du baclofène $F=13,7$; $p=0,0004$.

Evénements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient :

- céphalées (4 patients), fatigue (1 patient), vertiges (2 patients), somnolence (1 patient) dans le groupe baclofène,
- céphalées (4 patients), fatigue (1 patient) vertiges (1 patients) dans le groupe placebo.

Aucun événement d'encéphalopathie ou d'hyperammoniémie n'a été rapporté durant le suivi. De plus, aucun patient n'a rapporté d'euphorie ou autre événement indésirable équivalent. Lors de la visite à 16 semaines, aucun autre effet indésirable n'a été rapporté (notamment aucun syndrome de sevrage au baclofène). En revanche, 3 patients du groupe placebo (2 cas d'écart d'abstinence et 1 cas de rechute) et 2 patients du groupe baclofène (1 cas d'écart d'abstinence et 1 cas de rechute) ont à nouveau consommé de l'alcool suite à l'arrêt du traitement.

Etude 3 (Garbutt *et al.*, 2010)

Méthodologie

Etude randomisée, en double aveugle vs placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du baclofène administré par voie orale sur le besoin et la consommation d'alcool chez le sujet alcoolodépendant.

Durée du traitement : 12 semaines

Posologie : 30 mg/j en 3 prises avec une période de titration (modalités non précisées dans l'article).

Population

Patients majoritairement masculins (55%) âgés en moyenne de 47,5 à 50,3 ans et avec une ancienneté de la consommation d'alcool de 23,5 à 27,9 ans.

Etaient exclus notamment patients avec maladie psychiatrique incluant tout désordre psychotique, les troubles bipolaires, les dépressions sévères ou les idées suicidaires.

Critères d'efficacité

pourcentage de HDD (Heavy Drinking Day) sur l'ensemble du suivi

Pourcentage de jours d'abstinence sur l'ensemble du suivi,

Evolution du besoin d'alcool

Evolution de l'anxiété et de la dépression

Délai avant consommation d'alcool à partir de l'initiation du traitement

Principaux résultats

Efficacité

80 patients ont été randomisés pour recevoir soit le baclofène (40 patients), soit un placebo (40 patients). 19 patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude (11 dans le groupe baclofène et 8 dans le groupe placebo ; $p=0,44$), principalement pour incompatibilité de l'étude par rapport aux horaires de travail (6 patients) et perdus de vue au cours du suivi (6 patients).

Il n'a pas été observé d'effet du baclofène comparé au placebo sur :

- le % de HDD (25,9% vs 25,5%, $t=0,59$; $p=0,56$),
- le % de jours d'abstinence (49,9% vs 50,6%, $t=1,87$; $p=0,07$),
- le besoin d'alcool ($F=2,40$; $p=0,13$),
- l'anxiété ($F=2,19$; $p=0,14$) et la dépression ($F=2,80$; $p=0,10$),
- le délai avant première consommation d'alcool ($p=0,13$).

Etude 4 (Addolorato *et al.*, 2011)

Méthodologie

Analyse secondaire des résultats d'une étude randomisée, en double aveugle vs placebo menée chez le sujet alcoolo-dépendant.

42 patients randomisés : 14 sous baclofène à la dose de 30 mg/j, 14 sous baclofène à la dose de 60 mg/j et 14 sous placebo.

Population

Patients majoritairement masculins (76%), et âgés en moyenne entre 43,1 ans et 45,6 ans.

Etaient exclus notamment les patients atteints de maladie psychiatrique incluant tout désordre psychotique, les troubles bipolaires, les dépressions sévères ou les idées suicidaires.

Critère d'efficacité

Consommation d'alcool.

Résultats

Diminution du nombre de verres quotidiens par rapport au placebo : -53% avec baclofène à la dose de 30 mg/j ($IRR=0,47$; $p<0,001$) et -68% avec baclofène à la dose de 60 mg/j ($IRR=0,32$; $p<0,001$).

Par ailleurs, une étude randomisée, en simple aveugle versus comparateur actif dans le sevrage alcoolique :

Etude 5 (Addolorato *et al.*, 2006)

Méthodologie

Etude randomisée, en simple aveugle comparant le baclofène au diazépam et menée chez le sujet alcoolo-dépendant.

Durée du suivi : 10 jours

Population

37 patients randomisés : 18 patients dans le groupe baclofène (à la dose de 30 mg/j) et 19 patients dans le groupe diazépam (à la dose de 0,5 à 0,75 mg/kg/j).

Patients majoritairement masculins (86%) âgés en moyenne de 42 ans.

Etaient exclus notamment les patients ayant un DT, hallucinations, maladie psychiatrique sévère, épilepsie, addiction à une autre drogue que la nicotine.

A noter que le score de sevrage alcoolique (CIWA-Ar) était significativement plus élevé à l'initiation chez les patients du groupe baclofène, indiquant un syndrome de sevrage plus sévère chez ces patients ($p<0,0001$).

Résultats

Amélioration par rapport à l'initiation observée dans le groupe baclofène et dans le groupe diazépam, sans différence significative entre les 2 groupes ($F=0,91$; $p>0,05$).

Séries et cas cliniques :

- **de Beaufreire R. Suppression of alcohol dependence using baclofen: a 2-year observational study of 100 patients. Front Psychiatry. 2012;3:103.**

Méthodologie

Etude non comparative en ouvert menée en France chez le sujet alcool-dépendant.
Durée du suivi : 2 ans au maximum

Population

Patients majoritairement masculins (70%) âgés en moyenne de 47 ans.
Tous les patients présentaient un risque élevé de dépendance à l'alcool comme défini par l'OMS (consommation > 60 g/j d'alcool chez l'homme et >40 g/j chez la femme).

Posologie

Dose augmentée progressivement au cours des 3 premières semaines jusqu'à 75 mg/j, puis ajustée en fonction du besoin.

Critère d'efficacité

Besoin d'alcool (le risque était défini comme faible, modéré ou élevé en fonction du contrôle du patient sur sa dépendance à l'alcool).

Sécurité d'utilisation

Evénements indésirables

Résultats

100 patients ont été traités par baclofène. 13 patients n'ont pas complété le suivi de 2 ans (11 perdus de vue et 2 décès dont les causes ne sont pas liées à l'utilisation de baclofène).

Efficacité

Dose maximale de baclofène administrée au cours de l'étude était de 20 à 330 mg en fonction des patients. La dose moyenne était de 147 mg/j. Il a été observé une corrélation entre la dose maximale de baclofène nécessaire et la quantité d'alcool consommée avant l'initiation du traitement ($r=0,315$; $p=0,001$).

92% des patients ont rapporté une diminution de leur envie de boire à un moment ou l'autre de l'étude,

Les patients présentant un risque faible, modéré ou élevé étaient répartis de la façon suivante :

- ⇒ à 3 mois : 50%, 34% et 16%,
- ⇒ à 6 mois : 52%, 18% et 27%,
- ⇒ à 1 an : 48%, 15% et 29%,
- ⇒ à 2 ans : 50%, 12% et 25%.

- **Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, de Beaufreire R et al. Abstinence and 'low-risk' consumption 1 year after the initiation of high-dose baclofen: a retrospective study among 'high-risk' drinkers. Alcohol Alcohol. 2012 Jul-Aug;47(4):439-42.**

Objectif : évaluer le maintien de l'efficacité d'un traitement par baclofène à hautes doses plusieurs mois après son initiation chez des patients alcool-dépendants.

Méthodologie

Etude rétrospective non comparative, menée en France.
Durée du suivi : 1 an

Critères d'efficacité

- abstinence à 1 an,
- consommation d'alcool à 1 an,
- troubles psychiatriques.

Sécurité d'utilisation

Evénements indésirables

Résultats

132 patients ont été inclus dans l'analyse. Tous avaient reçu ou recevaient un traitement par baclofène. La dose maximale moyenne reçue était de 145 mg/j (min-max : 30 mg/j - 400 mg/j)
Patients majoritairement masculins (63%) âgés en moyenne de 47 ans.

Efficacité

- 59% des patients étaient abstinents à 1 an et 21% consommaient de l'alcool mais en quantité ne présentant qu'un faible risque,
- la proportion de patients avec un trouble psychiatrique avait significativement diminué (particulièrement les troubles anxieux),
- 83% des patients continuaient à prendre le baclofène 1 an après son initiation, à la dose moyenne de 129 mg/j.

ANNEXE III
INFORMATION DANS LE CADRE DE L'AMM
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable (Cf site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Baclofène10 mg
Pour un comprimé sécable.

Excipient : amidon de blé

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adulte

Le baclofène est indiqué comme traitement des :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Population pédiatrique (6 à 18 ans)

Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.

La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.

La posologie optimale doit être ajustée individuellement de sorte à réduire les clonies, les spasmes des muscles fléchisseurs/extenseurs et la spasticité, tout en évitant le plus possible la survenue d'effets indésirables.

Pour prévenir une faiblesse excessive et les chutes, LIORESAL doit être utilisé avec prudence lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre le maintien de la station debout, l'équilibre de l'appareil locomoteur ou d'autres fonctions. Un certain degré de clonie musculaire et des spasmes occasionnels peuvent être importants pour soutenir les fonctions circulatoires et prévenir éventuellement une thrombose veineuse profonde.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.

A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) (voir rubrique 4.4). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.

Adulte

Débuter le traitement par 15 mg par jour, de préférence en 2 à 3 prises, et augmenter les doses progressivement avec prudence (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale qui se situe habituellement entre 30 et 80 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne.

Chez certains patients particulièrement sensibles aux médicaments, il est préférable de débiter avec une dose quotidienne moins élevée (5 ou 10 mg) et d'augmenter cette dose de manière très progressive (voir rubrique 4.4).

En milieu hospitalier, des posologies journalières pouvant aller jusqu'à 100 à 120 mg peuvent être administrées sous surveillance clinique étroite.

Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.

Populations particulières

Population pédiatrique (6 à 18 ans) :

Le traitement est débuté avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour réparties en 2 à 4 prises (4 prises de préférence). Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, LIORESAL ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant. A titre indicatif, le dosage quotidien usuel d'entretien, varie entre 0,75 et 2 mg/kg de poids corporel en trois prises. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les enfants de moins de 8 ans. Chez les enfants de plus de 8 ans, une dose maximale de 60 mg/jour peut être administrée.

Sujets âgés et patients avec une spasticité d'origine cérébrale ou médullaire :

Afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées.

Insuffisance rénale ou dialyse :

Choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.

La posologie du baclofène doit être ajustée en fonction de sa concentration plasmatique chez les insuffisants rénaux. Une courte hémodialyse est un moyen efficace d'éliminer le baclofène en excès dans la circulation sanguine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique et traités par LIORESAL. Le foie ne joue pas un rôle primordial dans le métabolisme du baclofène administré par voie orale (voir rubrique 5.2). Cependant, LIORESAL peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques. LIORESAL doit être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à absorber au cours des repas avec un verre d'eau.

En raison de sa forme pharmaceutique, LIORESAL n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant :

- hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients.

- chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LIORESAL sera administré uniquement si le bénéfice est supérieur au risque. L'apparition d'effets indésirables (notamment somnolence et léthargie) doit être surveillée chez les patients à risque (multi-déficients, AVC graves, insuffisance rénale terminale)

Population pédiatrique

L'expérience clinique de l'utilisation du baclofène chez l'enfant de moins de 1 an est très limitée.

Interruption du traitement

Ne pas interrompre brutalement le traitement en raison du risque de syndrome de sevrage. En effet un arrêt brutal du traitement (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) peut entraîner un syndrome de sevrage parfois léthal avec les symptômes suivants en relation avec une probable élévation du tonus sérotoninergique : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, hallucinations, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (sur une période d'environ 1 à 2 semaines).

Troubles respiratoires

Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.

Porphyrie

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coéliquaue. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coéliquaue.

Précautions d'emploi

Insuffisance rénale:

LIORESAL doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.2).

Des précautions particulières sont nécessaires lorsque LIORESAL est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et le dosage quotidien de LIORESAL doit être ajusté pour prévenir la toxicité du baclofène. Les patients doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité (ex : somnolence, léthargie) (voir rubrique 4.9).

Epilepsie:

Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, des crises comitiales peuvent survenir à doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou lors d'un sevrage. Chez ces patients poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.8).

Troubles urinaires

Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.

Analyses biologiques

En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines sériques ou de la glycémie sont nécessaires.

Troubles psychiatriques :

Utilisation prudente chez des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques, d'états confusionnels et de dépression.

Autres situations nécessitant une utilisation prudente chez les patients ayant actuellement, ou ayant des antécédents :

- d'affection vasculaire cérébrale,
- d'insuffisance respiratoire,
- d'ulcère gastrique ou duodénal,
- maladie de Parkinson.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antihypertenseurs

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Médicaments sédatifs :

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation des machines (voir rubrique 4.7).

+ Levodopa

Risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées)

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, le baclofène par voie orale ne doit pas être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire. En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

Allaitement

Très peu de données concernant l'utilisation du baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles.

En conséquence, l'allaitement est à éviter.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du baclofène sur la fertilité humaine. Chez le rat, le baclofène administré à des doses non toxiques pour la mère n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de survenue d'effets indésirables tels que sédation, vertiges et troubles visuels associés à la prise de baclofène (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être avertis sur l'importance d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines s'ils ressentent ces effets indésirables.

4.8. Effets indésirables

Survenant le plus souvent en début de traitement (ex: sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Le seuil épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épileptiques.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles).

Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent :</i>	sédation, somnolence surtout en début de traitement
<i>Fréquent :</i>	confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
<i>Rare :</i>	paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
<i>Fréquence indéterminée :</i>	abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	état euphorique, dépression, hallucinations
Affections oculaires	
<i>Fréquent :</i>	troubles de l'accommodation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Rare :</i>	hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale
Affections cardiaques	
<i>Rare :</i>	bradycardie
Affections respiratoires	
<i>Fréquent :</i>	dépression respiratoire
Affections vasculaires	
<i>Fréquent :</i>	hypotension
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent :</i>	nausées
<i>Fréquent :</i>	vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
<i>Rare :</i>	douleurs abdominales, anorexie
Affections hépatobiliaires	

<i>Rare :</i>	fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquent :</i>	hyperhidrose, éruption cutanée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Fréquent :</i>	aggravation d'une dysurie préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent :</i>	asthénie
<i>Très rare :</i>	hypothermie dose dépendante
Investigations	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4)

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de LIORESAL : troubles de la vigilance (très fréquent), anxiété, désorientation, hypersalivation, dyspnée, bradypnée, prurit, œdème facial et ou périphérique, pyrexie, douleurs, frissons, incontinence urinaire et rétention urinaire (fréquent), tentative de suicide, léthargie, hypertension, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, hypertonie musculaire, dysphagie, nystagmus (peu fréquent), idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes, iléus, déshydratation, alopecie, troubles de l'érection (rare), troubles mnésiques, pneumonie, pneumopathie d'inhalation (fréquence indéterminée).

Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal peut induire un syndrome de sevrage parfois léthal. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Signes cliniques d'un surdosage :

- troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires.
- d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, modification de l'EEG (tracé de type « bouffée suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées.

Conduite à tenir:

- il n'existe pas d'antidote spécifique
- arrêt immédiat du traitement,
- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- élimination rapide du produit ingéré.

Après l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, l'administration de charbon activé peut être envisagée, spécialement au cours des premières heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique peut être envisagé au cas par cas, particulièrement dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion d'une surdose potentiellement mortelle.

Les patients comateux ou présentant des crises convulsives devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.

- traitement symptomatique des défaillances viscérales,
- en cas d'utilisation du diazépam IV pour des convulsions, l'administrer avec précaution.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **AUTRES MEDICAMENTS A ACTION CENTRALE**, Code ATC: **M03BX01**.

Mécanisme d'action

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière.

Pharmacodynamie

La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène possède une action antinociceptive. Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques, LIORESAL produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténue considérablement les spasmes douloureux, les automatismes et les clonies.

Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif.

Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 nanogrammes/mL respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée.

Distribution

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg.

Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 % et reste constant dans l'intervalle de concentrations allant de 10 nanogrammes/mL à 300 nanogrammes/mL.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique du baclofène est en moyenne de 3 à 4 heures

Métabolisme

Le baclofène est métabolisé en faible proportion, son métabolite principal l'acide β -(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, est pharmacologiquement inactif (désamination).

Élimination-excrétion

Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe en moyenne entre 3 et 4 h.

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72 h, 75% de la dose est excrété par voie rénale dont 5% environ sous forme de métabolites.

Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans ou plus)

Chez les patients âgés, la pharmacocinétique du baclofène correspond pratiquement à celle des patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Après administration d'un comprimé par voie orale de 2,5 mg de LIORESAL chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, une C_{max} comprise entre 55 et 100 nanogrammes/mL et un T_{max} compris entre 0,95-2 h ont été rapportés. Une clairance plasmatique moyenne (Cl) de 315,9 mL/h/kg et une demi-vie plasmatique (T_{1/2}) de 5,10 h ont été rapportés. T_{max} et T_{1/2} sont comparables à ceux des profils pharmacocinétiques adultes.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée pharmacocinétique obtenue après administration de LIORESAL n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il paraît peu probable que la pharmacocinétique du baclofène soit significativement changée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique contrôlée évaluant la pharmacocinétique du baclofène après administration de LIORESAL n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le baclofène est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée.

Quelques données chez des patientes sous hémodialyse au long cours ou avec une insuffisance rénale contrôlée indiquent que la clairance du baclofène est diminuée et sa demi-vie augmentée de façon significative chez ces patientes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité par doses répétées

Dans une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une légère augmentation dose dépendante du volume des glandes surrénales. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.

Reprotoxicité

Des études chez l'animal ont montré que le baclofène administré par voie orale est tératogène. Des omphalocèles (hernies ventrales) ont été observées chez le rat mais pas chez la souris ni le lapin.

Génotoxicité et cancérogénèse

Le baclofène n'a pas montré de potentiel génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études *in vitro* et *in vivo*.

Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale a montré que le baclofène n'était pas cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline 50 µm, cellulose microcristalline 100 µm, stéarate de magnésium, povidone K30, amidon de blé.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

NOVARTIS PHARMA SAS

2-4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

317 161-8: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Dénomination du médicament

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable

Baclofène

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?
3. COMMENT PRENDRE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

MORELAXANT A ACTION CENTRALE.

(M- Système locomoteur)

Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, pour réduire les contractions musculaires involontaires et relâcher la tension excessive des muscles qui apparaissent au cours de maladies neurologiques comme certaines maladies de la moelle épinière ou des contractures d'origine cérébrale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais LIORESAL 10 mg, comprimé sécable dans les cas suivants :

- Allergie connue au baclofène, ou à l'un des composants contenus dans LIORESAL.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) au blé, en raison de la présence d'amidon de blé.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec LIORESAL 10 mg, comprimé sécable :

Mises en garde spéciales

La survenue d'effets indésirables doit être surveillée chez les patients à risque (accidents cérébro-vasculaire grave, insuffisance rénale).

Les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de troubles des muscles respiratoires doivent être surveillés. Le risque de dépression respiratoire est augmenté en cas d'association avec des médicaments dépresseurs du système nerveux.

Ne pas interrompre brutalement ce traitement. Si ce médicament doit être arrêté, seul votre médecin peut le faire en réduisant les doses progressivement afin d'éviter la survenue de symptômes liés au sevrage.

Eviter l'utilisation de ce médicament en cas de porphyrie (maladie héréditaire avec accumulation de pigments dans l'organisme).

Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

Précautions d'emploi

En raison de la nécessité d'adapter le traitement, il est important de PRÉVENIR LE MÉDECIN qui rédige l'ordonnance en cas de :

- épilepsie,
- insuffisance respiratoire,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance vasculaire cérébrale,
- maladie psychiatrique,
- maladie du foie,
- maladie des reins,
- antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum,
- diabète,
- difficultés à uriner d'origine neurologique,
- maladie de Parkinson.

Dans ces cas, une surveillance médicale est nécessaire afin de détecter rapidement les signes de toxicité.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de LIORESAL si vous prenez d'autres médicaments comme :

- Les médicaments sédatifs qui ont un effet dépresseur sur les fonctions du système nerveux central.
- Les médicaments pour traiter la dépression (antidépresseurs imipraminiques).
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Les médicaments pour traiter la maladie de Parkinson (la levodopa).
- Les médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par LIORESAL car ceci peut conduire à une augmentation de l'effet sédatif ou un changement de l'effet du médicament.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Grossesse

Le baclofène par voie orale ne doit pas être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire.

En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

Allaitement

L'allaitement est à éviter.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament peut entraîner des vertiges, des troubles de la vigilance et des somnolences. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Liste des excipients à effet notable

Liste des excipients à effet notable: amidon de blé.

3. COMMENT PRENDRE LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Les doses sont adaptées individuellement, faibles au début, sont augmentées progressivement en fonction de la réponse au traitement. La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.

Si après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales tolérées il n'y a pas de réponse, votre médecin réévaluera votre traitement.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MÉDECIN.

Mode d'administration

Voie orale.

En raison de sa forme pharmaceutique, LIORESAL n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

Fréquence d'administration

Avaler sans les croquer les comprimés au cours des repas, avec un verre d'eau.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de LIORESAL 10 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû :

En cas d'ingestion accidentelle, prévenir immédiatement un médecin.

Il est très important que vous et vos proches soyez capables de reconnaître les symptômes du surdosage.

Les symptômes de surdosage sont :

- Faiblesse musculaire (tonus musculaire trop faible)
- Somnolence
- Hallucinations (vue, audition ou sensation de quelque chose qui n'existe pas)
- Vertiges ou étourdissement
- Une salivation excessive (hypersalivation)
- Nausées ou vomissements
- Difficulté à respirer (dépression respiratoire)
- Convulsions
- Altération ou la perte de conscience (coma)
- Température corporelle anormalement basse

Si vous avez des signes d'un surdosage, contactez votre médecin immédiatement.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre LIORESAL 10 mg, comprimé sécable :

Ne prenez pas de comprimé supplémentaire ou une dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre LIORESAL 10 mg, comprimé sécable :

Ne pas interrompre brutalement ce traitement sans l'avis de votre médecin. Si ce médicament doit être arrêté, seul votre médecin peut le faire en réduisant les doses progressivement afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. L'arrêt brutal de LIORESAL peut entraîner des symptômes de sevrage.

Les symptômes du sevrage sont :

- augmentation de la spasticité, tonus musculaire trop important,
- difficulté à exécuter des mouvements,
- augmentation de la fréquence cardiaque ou du pouls,
- démangeaisons, picotements. sensation de brûlure ou engourdissement (paresthésie) dans vos mains ou vos pieds,
- température corporelle élevée,
- pression artérielle basse,
- altération de la conscience par exemple agitation, confusion, hallucinations, troubles de la pensée et du comportement, convulsions.

Si vous avez un des symptômes cités ci-dessus, **contactez immédiatement votre médecin**. Ces symptômes, peuvent être suivis d'effets indésirables plus graves si vous n'êtes pas pris en charge immédiatement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, LIORESAL 10 mg, comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Certains effets indésirables sont très fréquemment rapportés (affectent plus de 1 utilisateur sur 10) :

Sédation, somnolence surtout en début de traitement, fatigue, nausées.

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

Confusion, vertiges, maux de tête, insomnie, difficulté à coordonner des mouvements, tremblements, dépression, état euphorique, hallucinations, troubles de la vue, difficultés à respirer, diminution de la tension artérielle, vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse de la bouche, éruption cutanée, sueurs, aggravation d'une difficulté à uriner préexistante.

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) :

Fourmillements, difficultés d'élocution, trouble du goût, bourdonnements d'oreille, faiblesse musculaire, ralentissement du rythme cardiaque, douleurs abdominales, perte d'appétit, anomalie du bilan hépatique.

Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 utilisateur sur 10 000) :

Baisse de la température corporelle.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

Urticaire, risque d'apparition de convulsions chez des patients épileptiques, augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie), augmentation de la spasticité, syndrome de sevrage.

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de LIORESAL et peuvent être se produire avec les comprimés :

Effets indésirables très fréquents (affectent plus de 1 utilisateur sur 10) :

Trouble de la vigilance.

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

Anxiété, désorientation, hypersécrétion de salive, respiration lente, démangeaison, gonflement du visage ou des membres, douleurs, frissons, fièvre, une difficulté à se retenir d'uriner (incontinence urinaire) et une difficulté à uriner (rétention urinaire).

Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1 000) :

Tentative de suicide, état de sommeil profond et continu (léthargie), augmentation de la tension artérielle, formation d'un caillot de sang dans une veine, rougeurs sur la peau, pâleur, augmentation du tonus musculaire (hypertonie), difficultés à avaler, mouvements anormaux des yeux.

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) :

Idées suicidaires, agitation, troubles de la personnalité, obstruction intestinale aiguë, déshydratation, chute des cheveux, trouble de l'érection.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

Troubles de la mémoire, infection des poumons (pneumonie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser LIORESAL 10 mg, comprimé sécable après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Ce médicament est à conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient LIORESAL 10 mg, comprimé sécable ?

La substance active est:

Baclofène10 mg

Pour un comprimé sécable.

Les autres composants sont:

Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline 50 µm, cellulose microcristalline 100 µm, stéarate de magnésium, povidone K30, amidon de blé.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé sécable. Boîte de 50.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Exploitant

NOVARTIS PHARMA SAS
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS FARMA S.P.A
VIA PROVINCIALE SCHITO 131
80 058 TORRE ANNUNZIATA
ITALIE

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le 9 janvier 2014

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Baclofène Zentiva 10 mg, comprimé

(Cf site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Baclofène 10,00 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adulte

Le baclofène est indiqué comme traitement des :

- Contractures spastiques de la sclérose en plaques.
- Contractures spastiques des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique).
- Contractures spastiques d'origine cérébrale.

Population pédiatrique (6 à 18 ans)

Le baclofène est indiqué comme traitement symptomatique de :

- Contractures spastiques d'origine cérébrale (infirmité motrice cérébrale infantile, accident cérébrovasculaire, maladie cérébrale néoplasique ou dégénérative).
- Spasticité musculaire survenant dans les maladies de la moelle épinière d'origine infectieuse dégénérative, traumatique, néoplasique ou secondaire à une sclérose en plaques, une paralysie spinale spastique, une sclérose latérale amyotrophique, une syringomyélie, une myélite transverse.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.

La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.

La posologie optimale doit être ajustée individuellement de sorte à réduire les clonies, les spasmes des muscles fléchisseurs/extenseurs et la spasticité, tout en évitant le plus possible la survenue d'effets indésirables.

Pour prévenir une faiblesse excessive et les chutes, BACLOFENE ZENTIVA doit être utilisé avec prudence lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre le maintien de la station debout, l'équilibre de l'appareil locomoteur ou d'autres fonctions. Un certain degré de clonie musculaire et des spasmes occasionnels peuvent être importants pour soutenir les fonctions circulatoires et prévenir éventuellement une thrombose veineuse profonde.

Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué.

A l'exception des situations d'urgence liées au surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement devra toujours être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) (voir rubrique 4.4). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.

Adulte

Débuter le traitement par 15 mg par jour, de préférence en 2 à 3 prises, et augmenter les doses progressivement avec prudence (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne optimale qui se situe habituellement entre 30 et 80 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne.

Chez certains patients particulièrement sensibles aux médicaments, il est préférable de débiter avec une dose quotidienne moins élevée (5 ou 10 mg) et d'augmenter cette dose de manière très progressive (voir rubrique 4.4).

En milieu hospitalier, des posologies journalières pouvant aller jusqu'à 100 à 120 mg peuvent être administrées sous surveillance clinique étroite.

Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.

Populations particulières

Population pédiatrique (6 à 18 ans) :

Le traitement est débuté avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour réparties en 2 à 4 prises (4 prises de préférence). Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, BACLOFENE ZENTIVA ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant.

A titre indicatif, le dosage quotidien usuel d'entretien, varie entre 0,75 et 2 mg/kg de poids corporel en trois prises. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg/jour chez les enfants de moins de 8 ans. Chez les enfants de plus de 8 ans, une dose maximale de 60 mg/jour peut être administrée.

Sujets âgés et patients avec une spasticité d'origine cérébrale ou médullaire :

Afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées.

Insuffisance rénale ou dialyse :

Choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.

La posologie du baclofène doit être ajustée en fonction de sa concentration plasmatique chez les insuffisants rénaux. Une courte hémodialyse est un moyen efficace d'éliminer le baclofène en excès dans la circulation sanguine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique et traités par BACLOFENE ZENTIVA. Le foie ne joue pas un rôle primordial dans le métabolisme du baclofène administré par voie orale (voir rubrique 5.2). Cependant, BACLOFENE ZENTIVA peut provoquer une augmentation des enzymes hépatiques. BACLOFENE ZENTIVA doit être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à absorber au cours des repas avec un verre d'eau.

En raison de sa forme pharmaceutique, BACLOFENE ZENTIVA n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant :

- hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

BACLOFENE ZENTIVA sera administré uniquement si le bénéfice est supérieur au risque. L'apparition d'effets indésirables (notamment somnolence et léthargie) doit être surveillée chez les patients à risque (multi-déficients, AVC graves, insuffisance rénale terminale)

Population pédiatrique

L'expérience clinique de l'utilisation du baclofène chez l'enfant de moins de 1 an est très limitée.

Interruption du traitement

Ne pas interrompre brutalement le traitement en raison du risque de syndrome de sevrage. En effet un arrêt brutal du traitement (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) peut entraîner un syndrome de sevrage parfois léthal avec les symptômes suivants en relation avec une probable élévation du tonus sérotoninergique : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinésies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, hallucinations, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (sur une période d'environ 1 à 2 semaines).

Troubles respiratoires

Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.

Porphyrie

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

Insuffisance rénale:

BACLOFENE ZENTIVA doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.2). Des précautions particulières sont nécessaires lorsque BACLOFENE ZENTIVA est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et le dosage quotidien de BACLOFENE ZENTIVA doit être ajusté pour prévenir la toxicité du baclofène. Les patients doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité (ex : somnolence, léthargie) (voir rubrique 4.9).

Epilepsie:

Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, des crises comitiales peuvent survenir à doses thérapeutiques ou en cas de surdosage ou lors d'un sevrage. Chez ces patients poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance (voir rubrique 4.8).

Troubles urinaires

Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.

Analyses biologiques

En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines sériques ou de la glycémie sont nécessaires.

Troubles psychiatriques :

Utilisation prudente chez des patients ayant des antécédents de troubles psychotiques, d'états confusionnels et de dépression.

Autres situations nécessitant une utilisation prudente chez les patients ayant actuellement, ou ayant des antécédents :

- d'affection vasculaire cérébrale,
- d'insuffisance respiratoire,

- d'ulcère gastrique ou duodéal,
- maladie de Parkinson.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du baclofène. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antihypertenseurs

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Associations à prendre en compte

+ Antidépresseurs imipraminiques

Risque d'augmentation de l'hypotonie musculaire.

+ Médicaments sédatifs :

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation des machines (voir rubrique 4.7).

+ Levodopa

Risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées)

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du baclofène par voie orale. Administré par voie orale chez l'animal, le baclofène traverse le placenta.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du baclofène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, le baclofène par voie orale ne doit pas être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire. En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

Allaitement

Très peu de données concernant l'utilisation du baclofène au cours de l'allaitement sont disponibles.

En conséquence, l'allaitement est à éviter.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du baclofène sur la fertilité humaine. Chez le rat, le baclofène administré à des doses non toxiques pour la mère n'a pas eu d'incidence sur la fertilité des mâles ou des femelles.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de survenue d'effets indésirables tels que sédation, vertiges et troubles visuels associés à la prise de baclofène (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être avertis sur l'importance d'éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines s'ils ressentent ces effets indésirables.

4.8. Effets indésirables

Survenant le plus souvent en début de traitement (ex: sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.

Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.

Le seuil épiléptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir en particulier chez les épiléptiques.

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par ordre décroissant de fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles).

Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent :</i>	sédation, somnolence surtout en début de traitement
<i>Fréquent :</i>	confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements
<i>Rare :</i>	paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène
<i>Fréquence indéterminée :</i>	abaissement du seuil épiléptogène chez les épiléptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients
Affections psychiatriques	
<i>Fréquent</i>	état euphorique, dépression, hallucinations
Affections oculaires	
<i>Fréquent :</i>	troubles de l'accommodation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Rare :</i>	hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale
Affections cardiaques	
<i>Rare :</i>	bradycardie
Affections respiratoires	
<i>Fréquent :</i>	dépression respiratoire
Affections vasculaires	
<i>Fréquent :</i>	hypotension
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent :</i>	nausées
<i>Fréquent :</i>	vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
<i>Rare :</i>	douleurs abdominales, anorexie
Affections hépatobiliaires	
<i>Rare :</i>	fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Fréquent :</i>	hyperhidrose, éruption cutanée
<i>Fréquence indéterminée :</i>	urticaire
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Fréquent :</i>	aggravation d'une dysurie préexistante
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	

<i>Très fréquent :</i>	asthénie
<i>Très rare :</i>	hypothermie dose dépendante
Investigations	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	augmentation de la glycémie (voir rubrique 4.4)

Des effets indésirables supplémentaires ont été observés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de baclofène : troubles de la vigilance (très fréquent), anxiété, désorientation, hypersalivation, dyspnée, bradypnée, prurit, œdème facial et ou périphérique, pyrexie, douleurs, frissons, incontinence urinaire et rétention urinaire (fréquent), tentative de suicide, léthargie, hypertension, thrombose veineuse, flush cutané, pâleur, hypertonie musculaire, dysphagie, nystagmus (peu fréquent), idées suicidaires, agitation, réactions paranoïdes, iléus, déshydratation, alopecie, troubles de l'érection (rare), troubles mnésiques, pneumonie, pneumopathie d'inhalation (fréquence indéterminée).

Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal peut induire un syndrome de sevrage parfois léthal. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées (par analogie avec ce qui a été observé en cas d'administration par voie intrathécale) sont les suivantes : troubles neuromusculaires (spasticité, dyskinesies, rhabdomyolyse, paresthésie, convulsions voire état de mal épileptique), prurit, dysautonomie (hyperthermie, hypotension), troubles de la conscience et du comportement (état confusionnel, anxiété, état psychotique maniaque ou paranoïde) et coagulopathie.

Sauf urgence liée à un surdosage ou à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Signes cliniques d'un surdosage :

- troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma,
- hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires.
- d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, modification de l'EEG (tracé de type « bouffée suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées.

Conduite à tenir:

- il n'existe pas d'antidote spécifique
- arrêt immédiat du traitement,
- transfert immédiat en milieu hospitalier,
- élimination rapide du produit ingéré.

Après l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, l'administration de charbon activé peut être envisagée, spécialement au cours des premières heures suivant l'ingestion. Le lavage gastrique peut être envisagé au cas par cas, particulièrement dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion d'une surdose potentiellement mortelle.

Les patients comateux ou présentant des crises convulsives devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients.

- traitement symptomatique des défaillances viscérales,
- en cas d'utilisation du diazépam IV pour des convulsions, l'administrer avec précaution.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **AUTRES MEDICAMENTS A ACTION CENTRALE**, Code ATC: **M03BX01**.

Mécanisme d'action

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire : il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA B de la moelle épinière.

Pharmacodynamie

La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène possède une action antinociceptive. Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes des muscles squelettiques, BACLOFENE ZENTIVA produit un effet clinique favorable sur les contractions musculaires réflexes et atténue considérablement les spasmes douloureux, les automatismes et les clonies.

Il a été montré que le baclofène peut être à l'origine d'une dépression du système nerveux central, s'accompagnant d'une sédation, d'une somnolence et d'une dépression respiratoire et cardiovasculaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le baclofène est rapidement et complètement absorbé dans le tractus digestif.

Lors d'administration orale de doses uniques de 10, 20 et 30 mg de baclofène, on a enregistré, 30 min à 1 h 30 plus tard, des concentrations plasmatiques maximales qui s'élevaient en moyenne à environ 180, 340 et 650 nanogrammes/mL respectivement. Les aires sous les courbes de concentration plasmatique augmentent proportionnellement à la dose administrée.

Distribution

Le volume de distribution du baclofène est de 0,7 L/kg.

Le taux de liaison aux protéines sériques est approximativement de 30 % et reste constant dans l'intervalle de concentrations allant de 10 nanogrammes/mL à 300 nanogrammes/mL.

Dans le liquide céphalo-rachidien, la substance active atteint des concentrations environ 8,5 fois plus faibles que dans le plasma.

Traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La demi-vie plasmatique du baclofène est en moyenne de 3 à 4 heures

Métabolisme

Le baclofène est métabolisé en faible proportion, son métabolite principal l'acide β -(p-chlorophényl)-4-hydroxybutyrique, est pharmacologiquement inactif (désamination).

Élimination-excrétion

Le temps de demi-vie d'élimination plasmatique se situe en moyenne entre 3 et 4 h.

Le baclofène est éliminé principalement sous forme inchangée.

En 72 h, 75% de la dose est excrété par voie rénale dont 5% environ sous forme de métabolites.

Le reste de la dose est éliminé dans les selles.

Populations particulières

Patients âgés (65 ans ou plus)

Chez les patients âgés, la pharmacocinétique du baclofène correspond pratiquement à celle des patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

Après administration d'un comprimé par voie orale de 2,5 mg de BACLOFENE ZENTIVA chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, une Cmax comprise entre 55 et 100 nanogrammes/mL et un Tmax compris entre 0,95-2 h ont été rapportés. Une clairance plasmatique moyenne (Cl) de 315,9 mL/h/kg et une demi-vie plasmatique (T1/2) de 5,10 h ont été rapportés. Tmax et T1/2 sont comparables à ceux des profils pharmacocinétiques adultes.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée pharmacocinétique obtenue après administration de BACLOFENE ZENTIVA n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il paraît peu probable que la pharmacocinétique du baclofène soit significativement changée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique contrôlée évaluant la pharmacocinétique du baclofène après administration de BACLOFENE ZENTIVA n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale. Le baclofène est principalement éliminé dans l'urine sous forme inchangée.

Quelques données chez des patientes sous hémodialyse au long cours ou avec une insuffisance rénale contrôlée indiquent que la clairance du baclofène est diminuée et sa demi-vie augmentée de façon significative chez ces patientes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité par doses répétées

Dans une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale, il a été observé une augmentation de la survenue de kystes ovariens et une légère augmentation dose dépendante du volume des glandes surrénales. La pertinence clinique de ces effets n'est pas connue.

Reprotoxicité

Des études chez l'animal ont montré que le baclofène administré par voie orale est tératogène. Des omphalocèles (hernies ventrales) ont été observées chez le rat mais pas chez la souris ni le lapin.

Génotoxicité et cancérogénèse

Le baclofène n'a pas montré de potentiel génotoxique sur la base des résultats d'une batterie d'études *in vitro* et *in vivo*.

Une étude d'une durée de 2 ans réalisée chez le rat par voie orale a montré que le baclofène n'était pas cancérogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (AVICEL PH 102), lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium anhydre, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour le flacon: A conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

Pour la plaquette thermoformée: A conserver à une température inférieure à 25° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés en flacon (polyéthylène).

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

367 430-2: 30 comprimés en flacon (polyéthylène).

367 431-9: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR
BACLOFENE ZENTIVA® 10 mg comprimé

Dénomination du médicament

BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?
3. COMMENT PRENDRE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Myorelaxant à action centrale.

Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué, chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, pour réduire les contractions musculaires involontaires et relâcher la tension excessive des muscles qui apparaissent au cours de maladies neurologiques comme certaines maladies de la moelle épinière ou des contractures d'origine cérébrale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable dans les cas suivants :

- Allergie connue au baclofène, ou à l'un des composants contenus dans BACLOFENE ZENTIVA.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable :

Mises en garde spéciales

La survenue d'effets indésirables doit être surveillée chez les patients à risque (accidents cérébro-vasculaire grave, insuffisance rénale).

Les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de troubles des muscles respiratoires doivent être surveillés. Le risque de dépression respiratoire est augmenté en cas d'association avec des médicaments dépresseurs du système nerveux.

Ne pas interrompre brutalement ce traitement. Si ce médicament doit être arrêté, seul votre médecin peut le faire en réduisant les doses progressivement afin d'éviter la survenue de symptômes liés au sevrage.

Eviter l'utilisation de ce médicament en cas de porphyrie (maladie héréditaire avec accumulation de pigments dans l'organisme).

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Précautions d'emploi

En raison de la nécessité d'adapter le traitement, il est important de PRÉVENIR LE MÉDECIN qui rédige l'ordonnance en cas de :

- épilepsie,
- insuffisance respiratoire,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance vasculaire cérébrale,
- maladie psychiatrique,
- maladie du foie,
- maladie des reins,
- antécédents d'ulcère de l'estomac ou du duodénum,
- diabète,
- difficultés à uriner d'origine neurologique,
- maladie de Parkinson.

Dans ces cas, une surveillance médicale est nécessaire afin de détecter rapidement les signes de toxicité.

EN CAS DE DOUTE, NE PAS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Il pourrait être nécessaire d'adapter la dose de BACLOFENE ZENTIVA si vous prenez d'autres médicaments comme :

- Les médicaments sédatifs qui ont un effet dépresseur sur les fonctions du système nerveux central.
- Les médicaments pour traiter la dépression (antidépresseurs imipraminiques).
- Les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle.
- Les médicaments pour traiter la maladie de Parkinson (la levodopa).
- Les médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par BACLOFENE ZENTIVA car ceci peut conduire à une augmentation de l'effet sédatif ou un changement de l'effet du médicament.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Grossesse

Le baclofène par voie orale ne doit pas être utilisé en cours de grossesse que si nécessaire.

En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau né.

Allaitement

L'allaitement est à éviter.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament peut entraîner des vertiges, des troubles de la vigilance et des somnolences. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Liste des excipients à effet notoire

Liste des excipients à effet notoire: lactose.

3. COMMENT PRENDRE BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Les doses sont adaptées individuellement, faibles au début, sont augmentées progressivement en fonction de la réponse au traitement. La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.

Si après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales tolérées il n'y a pas de réponse, votre médecin réévaluera votre traitement.

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT À L'ORDONNANCE DE VOTRE MÉDECIN.

Mode d'administration

Voie orale.

En raison de sa forme pharmaceutique, BACLOFENE ZENTIVA n'est pas adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (environ 33 kg).

Fréquence d'administration

Avaler sans les croquer les comprimés au cours des repas, avec un verre d'eau.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû :

En cas d'ingestion accidentelle, prévenir immédiatement un médecin.

Il est très important que vous et vos proches soyez capables de reconnaître les symptômes du surdosage.

Les symptômes de surdosage sont :

- Faiblesse musculaire (tonus musculaire trop faible)
- Somnolence
- Hallucinations (vue, audition ou sensation de quelque chose qui n'existe pas)
- Vertiges ou étourdissement
- Une salivation excessive (hypersalivation)
- Nausées ou vomissements
- Difficulté à respirer (dépression respiratoire)
- Convulsions
- Altération ou la perte de conscience (coma)
- Température corporelle anormalement basse

Si vous avez des signes d'un surdosage, contactez votre médecin immédiatement.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable :

Ne prenez pas de comprimé supplémentaire ou une dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable :

Ne pas interrompre brutalement ce traitement sans l'avis de votre médecin. Si ce médicament doit être arrêté, seul votre médecin peut le faire en réduisant les doses progressivement afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. L'arrêt brutal de BACLOFENE ZENTIVA peut entraîner des symptômes de sevrage.

Les symptômes du sevrage sont :

- augmentation de la spasticité, tonus musculaire trop important,
- difficulté à exécuter des mouvements,
- augmentation de la fréquence cardiaque ou du pouls,
- démangeaisons, picotements. sensation de brûlure ou engourdissement (paresthésie) dans vos mains ou vos pieds,
- température corporelle élevée,
- pression artérielle basse,
- altération de la conscience par exemple agitation, confusion, hallucinations, troubles de la pensée et du comportement, convulsions.

Si vous avez un des symptômes cités ci-dessus, **contactez immédiatement votre médecin**. Ces symptômes, peuvent être suivis d'effets indésirables plus graves si vous n'êtes pas pris en charge immédiatement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Certains effets indésirables sont très fréquemment rapportés (affectent plus de 1 utilisateur sur 10) :

Sédation, somnolence surtout en début de traitement, fatigue, nausées.

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

Confusion, vertiges, maux de tête, insomnie, difficulté à coordonner des mouvements, tremblements, dépression, état euphorique, hallucinations, troubles de la vue, difficultés à respirer, diminution de la tension artérielle, vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse de la bouche, éruption cutanée, sueurs, aggravation d'une difficulté à uriner préexistante.

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) :

Fourmillements, difficultés d'élocution, trouble du goût, bourdonnements d'oreille, faiblesse musculaire, ralentissement du rythme cardiaque, douleurs abdominales, perte d'appétit, anomalie du bilan hépatique.

Effets indésirables très rares (affectent moins de 1 utilisateur sur 10 000) :

Baisse de la température corporelle.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

Urticaire, risque d'apparition de convulsions chez des patients épileptiques, augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie), augmentation de la spasticité, syndrome de sevrage.

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés avec la solution injectable pour perfusion par voie intrathécale de baclofène et peuvent être se produire avec les comprimés :

Effets indésirables très fréquents (affectent plus de 1 utilisateur sur 10) :

Trouble de la vigilance.

Effets indésirables fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :

Anxiété, désorientation, hypersécrétion de salive, respiration lente, démangeaison, gonflement du visage ou des membres, douleurs, frissons, fièvre, une difficulté à se retenir d'uriner (incontinence urinaire) et une difficulté à uriner (rétention urinaire).

Effets indésirables peu fréquents (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1 000) :

Tentative de suicide, état de sommeil profond et continu (léthargie), augmentation de la tension artérielle, formation d'un caillot de sang dans une veine, rougeurs sur la peau, pâleur, augmentation du tonus musculaire (hypertonie), difficultés à avaler, mouvements anormaux des yeux.

Effets indésirables rares (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) :

Idées suicidaires, agitation, troubles de la personnalité, obstruction intestinale aiguë, déshydratation, chute des cheveux, trouble de l'érection.

Effets indésirables de fréquence indéterminée (les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence) :

Troubles de la mémoire, infection des poumons (pneumonie).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Conditions de conservation

Ce médicament conditionné en flacon est à conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

Ce médicament conditionné sous plaquettes thermoformées est à conserver à une température inférieure à 25° C.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé ?

La substance active est:

Baclofène 10,00 mg

Pour un comprimé.

Les autres composants sont:

Cellulose microcristalline (AVICEL PH 102), lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium anhydre, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimés.

Boîte ou flacon de 30 comprimés.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Exploitant

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, BOULEVARD ROMAIN ROLLAND
75014 PARIS

Fabricant

GERARD LABORATORIES
35/36 BALDOYLE INDUSTRIALE ESTATE
GRANGE ROAD
DUBLIN 13
IRLANDE

PHOTOGRAPHIE DES 2 CONDITIONNEMENTS



ANNEXE IV : NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription en

UTILISATION HORS AMM DANS LE CADRE D'UNE RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable et BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par baclofène dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- des informations générales sur la RTU,
- des informations sur le médicament, les risques encourus, les contraintes et les bénéfices attendus,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1) Informations générales sur la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène

Le baclofène 10 mg, comprimé est disponible pour le traitement de la dépendance à l'alcool dans le cadre d'une RTU et plus précisément pour aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou pour réduire la consommation d'alcool. Une RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique non couvert et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Ce dispositif permet donc la prescription de ce médicament dans les deux situations suivantes, non autorisées par l'AMM :

- « Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des traitements disponibles »
et
- « Réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolo-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles ».

Lors de la première visite, votre médecin vérifiera que vous êtes bien éligible pour recevoir le médicament dans le cadre de cette RTU et vous expliquera les modalités de prise du baclofène 10 mg, comprimé dans votre cas ainsi que ses effets indésirables potentiels.

Le traitement sera alors prescrit pour une période maximum de un (1) mois. Une attestation de traitement dans le cadre de cette RTU vous sera alors remise par votre médecin avec votre ordonnance.

Une consultation classique ou téléphonique sera effectuée tous les 15 jours pendant la phase de progression posologique afin d'adapter la posologie en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Vous devrez suivre les indications de votre médecin.

Vous devrez ensuite vous rendre chez votre médecin pour des visites de suivi chaque mois. Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de la RTU se fait en conformité avec un protocole de suivi élaboré par l'Agence Nationale de la Sécurité du

Médicament et des Produits de santé (ANSM). Les données d'efficacité et de sécurité concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et transmises à l'ANSM périodiquement. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conditions réelles d'utilisation du baclofène lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux laboratoires concernés (Novartis et Sanofi) et feront l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront analysées et les résultats seront régulièrement transmis à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du baclofène.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Vous pouvez également vous opposer à la collecte et au traitement de vos données ; dans ce cas, la prescription hors AMM est faite sous la responsabilité de votre médecin et non dans le cadre de cette RTU.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par baclofène est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le baclofène

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité du baclofène 10 mg, comprimé dans ces indications relatives à l'alcool-dépendance sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles, concernant votre santé et le traitement et ses effets sur vous seront collectés.

L'ensemble des données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

La durée totale de cette RTU est de 3 ans.

Dans le cadre de cette RTU, ce médicament ne doit pas être pris en cas de :

- prise concomitante d'un ou plusieurs médicaments d'aide au maintien de l'abstinence ou à la réduction de la consommation d'alcool (en cas de prise antérieure, ces médicaments doivent être arrêtés depuis au moins 15 jours) ;
- co-morbidité psychiatrique (psychose, notamment schizophrénie, psychose maniaco-dépressive et dépression d'intensité sévère) ; les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux jugés d'intensité modérée ne constituent pas un critère de non-prescription mais nécessitent une consultation psychiatrique avant et pendant le traitement ;
- maladie du rein, du cœur ou du poumon sévère ;
- épilepsie ou antécédents de crises d'épilepsie ;
- maladie de Parkinson ;
- maladie du foie sévère ;

- porphyrie ;
- intolérance au baclofène ou à un de ses excipients ou une allergie au blé ;
- addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool ;
- femmes enceintes ;
- situation sociale rendant le suivi aléatoire.

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et des vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

La dose maximale autorisée dans le cadre de l'AMM est de 80 mg/jour et, à l'hôpital, jusqu'à 120 mg par jour. Dans le cadre de la RTU, la dose pourra progressivement être augmentée et dépasser cette dose autorisée. Un deuxième avis médical par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'alcoolodépendance est nécessaire à partir d'une dose de 120 mg par jour. Et pour une dose supérieure ou égale à 180 mg par jour (ou supérieure à 120 mg par jour chez le sujet âgé de plus de 65 ans), un avis collégial au sein d'un CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie sera demandé.

La posologie ne devra jamais excéder 300 mg par jour.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertiges, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement) ;
- fracture, chute, accident de la voie publique
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Toutefois l'ANSM a estimé au vu des données existantes que les bénéfices pouvaient être présumés supérieurs aux risques pour certains patients dépendants afin de les aider au maintien de l'abstinence après sevrage ou à réduire leur consommation d'alcool.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement à l'aide du formulaire de signalement-patients (cf Annexe V) disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables

Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient.

Que déclarer?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse et lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Quand déclarer?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ci après et également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

Pour les patients :

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'Effet indésirable correspondant.

Les coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/>.

Quel produit déclarer ?

Il est important de préciser la spécialité exacte reçue (Lioresal 10 mg comprimé sécable ou Baclofène Zentiva 10 mg, comprimé) par le patient au moment de la survenue de l'effet indésirable (cf aussi photographies des 2 conditionnements disponibles en annexe III)

**Pour les professionnels de Santé
Formulaire de déclaration d'effet indésirable**



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÙ À UN MÉDICAMENT OU
PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du
Code de la Santé Publique**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

**DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT**
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) [][][]</p> <p>Prénom (première lettre) []</p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids [] kg Taille [] m</p>	<p>Date de Naissance</p> <p>Jour mois année</p> <p>Où</p> <p>Age [] ans</p>	<p><i>Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus :</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> directement</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> via l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s)</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i></p> <p><input type="checkbox"/> par le père</p>	<p>Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)</p>
---	---	--	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

<p>Effet</p> <p>Département de survenue [][]</p> <p>Date de survenue</p> <p>Jour mois année</p> <p>Durée de l'effet [] ans</p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale</p> <p><input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave</p> <p><input type="checkbox"/> Non grave</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans séquelle</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> avec séquelles</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> en cours</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> dû à l'effet</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
--	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Pour les Patients
Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament

Le formulaire de déclaration par le patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments est disponible sur le site internet de l'Ansm à l'adresse suivante :

https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_15031.do

RTU Baclofène

Attestation mensuelle de traitement

A remettre au patient avec l'ordonnance

Madame, Monsieur,

Vous êtes traité(e) dans le cadre de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du Baclofène et une note d'information vous a été remise pour cette utilisation hors AMM.

Posologie indiquée sur l'ordonnance :

Le traitement (Liorésal ou Baclofène Zentiva) vous a été prescrit à la dose de :

.....

En début de traitement, vous ne devez pas conduire (notamment voiture, deux roues) ou utiliser des machines.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent avoir une contraception efficace.

En raison du risque d'endormissement, de baisse de la tension et de vertiges qui peuvent survenir lors d'un traitement par baclofène, le risque de chute est réel. Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments susceptibles de majorer ces effets.

Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous ressentez un effet indésirable.

En plus des effets indésirables du baclofène décrits dans la notice patient, les effets indésirables plus particulièrement rapportés avec le baclofène dans le traitement de la dépendance à l'alcool sont, notamment :

- des troubles neurologiques et psychiatriques (endormissement, fourmillement, bourdonnement d'oreille, trouble dépressif sévère, comportement suicidaire ou tentative de suicide, confusion, vertige, étourdissements, troubles de l'équilibre, sautes d'humeur avec surexcitation, trouble du sommeil, convulsions, symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement),
- fracture, chute, accident de la voie publique,
- des troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit, constipation, bouche sèche),
- des troubles cutanés (rougeurs, urticaire, sueurs),
- des troubles musculaires (faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampe, contracture),
- des troubles rénaux et urinaires (difficultés à uriner, envie fréquente d'uriner, difficultés à se retenir d'uriner),
- des troubles du cœur et des vaisseaux (diminution de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque),
- des troubles du métabolisme (augmentation du taux de triglycérides dans le sang, modification du taux de sucre dans le sang, modification du poids),
- des troubles respiratoires (problèmes respiratoires pendant le sommeil (apnée du sommeil), troubles pulmonaires).

Si vous pensez présenter un de ces effets ou tout autre effet indésirable, merci de le signaler au médecin qui vous suit dans le cadre de cette RTU.

Cachet médecin

Fait à

Date :