

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/20 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/20 ml solution pour perfusion

1 ml de solution pour perfusion contient 0,5 mg (500 microgrammes) de baclofène

1 ampoule contient 10 mg (10.000 microgrammes) de baclofène

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque ampoule de Baclofen Aguettant Intrathecal 10 mg/20 ml contient 70 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore en ampoules.

Le pH de la solution est compris entre 5,5 et 6,8.

L'osmolarité de la solution est comprise entre 270 et 300 mOsm/kg.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Baclofen Aguettant Intrathecal est indiqué chez les patients souffrant de spasticité chronique sévère consécutive à un traumatisme, à une sclérose en plaques ou à toute autre pathologie médullaire ne répondant pas au baclofène oral ou à d'autres médicaments antispastiques administrés oralement et/ou chez les patients victimes d'effets indésirables inacceptables aux doses orales efficaces.

Baclofen Aguettant Intrathecal est efficace chez les patients adultes souffrant de spasticité chronique sévère d'origine cérébrale consécutive, par exemple, à une paralysie cérébrale, à un traumatisme cérébral ou à un accident vasculaire cérébral ; l'expérience clinique est cependant limitée.

Population pédiatrique

Baclofen Aguettant Intrathecal est indiqué pour les patients âgés de 4 à <18 ans présentant une spasticité chronique sévère d'origine cérébrale ou d'origine médullaire (associée à une lésion, à la sclérose en plaques ou à d'autres maladies de la moelle épinière) qui sont insensibles aux antispastiques administrés par voie orale (y compris le baclofène par voie orale) et/ou qui présentent des effets indésirables inacceptables aux doses orales efficaces.

4.2 Posologie et mode d'administration

Baclofen Aguettant Intrathecal est destiné à une administration sous forme de doses d'essai en bolus unique (via un cathéter spinal ou par ponction lombaire) et, dans le cas d'une utilisation chronique, par le biais de pompes implantables appropriées pour une administration continue de Baclofen Aguettant Intrathecal dans l'espace intrathécal (pompes avec certification UE). L'établissement de la posologie optimale de la dose requiert que chaque patient soit soumis à une phase de sélection initiale avec un bolus intrathécal, puis à une optimisation très précise de la dose individuelle avant de procéder à la thérapie d'entretien. L'administration intrathécale de baclofène par un système d'administration implanté ne sera réalisée que par des médecins

présentant les connaissances et expérience nécessaires. Des instructions spécifiques pour l'implantation, la programmation et/ou le remplissage de la pompe implantable sont fournies par les fabricants de pompe et doivent être strictement respectées.

L'efficacité du baclofène intrathécal a été démontrée dans le cadre d'études randomisées contrôlées utilisant un système de perfusion certifié UE. Il s'agit d'un système d'administration implantable: un réservoir rechargeable est implanté sous la peau, généralement dans la paroi abdominale. Ce système est connecté à un cathéter intrathécal sous-cutané jusqu'à l'espace sous-arachnoïdien.

Avant d'administrer Baclofen Aguettant Intrathecal, une myélographie de l'espace sous-arachnoïdien doit être réalisée chez les patients présentant une spasticité post-traumatique. En cas de signes radiologiques d'arachnoïdite, le traitement par Baclofen Aguettant Intrathecal ne doit pas être instauré.

Posologie

En raison d'une sensibilité interindividuelle au baclofène très variable, une posologie optimale doit être déterminée pour le traitement de chaque patient, selon un protocole défini, en 3 phases :

- Phase de test : sélection initiale par la technique du bolus intrathécal (dose-test),
- Phase de détermination de la dose,
- Thérapie d'entretien.

Phase de test

Avant d'administrer du baclofène sous forme de perfusion intrathécale continue, les patients doivent présenter une réponse positive à l'administration intrathécale d'une dose de test dans le cadre d'une phase de test initiale. Généralement, on administre une dose de test en bolus par ponction lombaire ou par un cathéter intrathécal en vue de susciter une réponse. Les patients doivent être exempts d'infection avant la sélection car la présence d'une infection systémique risque d'empêcher une évaluation correcte de la réponse. La dose initiale est généralement de 25 ou 50 microgrammes ; cette dose est généralement augmentée par incréments de 25 microgrammes à intervalles d'au moins 24 heures jusqu'à obtention d'une réponse qui persiste pendant 4 à 8 heures environ. La dose doit être injectée en au moins une minute par barbotage.

Des ampoules faiblement dosées (0,05 mg/ml, correspondant à 50 microgrammes/ml) sont disponibles pour cette phase de test.

Du matériel de réanimation doit être immédiatement disponible lors de l'injection de la première dose.

Les patients sont considérés comme répondant positivement s'ils présentent une réduction significative du tonus musculaire et/ou de la fréquence et/ou de la sévérité des spasmes.

On observe une grande variabilité en termes de sensibilité au baclofène intrathécal. Des signes de surdosage sévère (coma) ont été observés chez un adulte après une dose de test unique de 25 microgrammes.

Les patients qui ne répondent pas à une dose de test de 100 microgrammes ne doivent pas recevoir de doses supplémentaires et ne sont pas éligibles pour des perfusions intrathécales continues.

Un monitoring des fonctions respiratoire et cardiaque est indispensable au cours de cette phase, tout particulièrement chez les patients souffrant d'une maladie cardio-pulmonaire et de faiblesse des muscles respiratoires ou chez ceux sous traitement par des préparations de type benzodiazépines ou des opiacés, qui sont exposés à un risque accru de dépression respiratoire.

Phase de détermination de la dose

Lorsqu'une réponse positive du patient vis-à-vis de Baclofen Aguettant Intrathecal a été démontrée par le biais de doses de test, on introduira la perfusion intrathécale au moyen d'un système d'administration adapté. Une infection est susceptible d'accroître le risque de complications chirurgicales et de rendre plus difficiles les tentatives d'ajustement de la dose.

Après implantation, la dose journalière totale initiale doit être déterminée en doublant la dose qui a engendré un effet positif lors de la phase de test et en administrant cette dose sur une période de 24 heures, sauf si l'effet de la dose en bolus s'est maintenu pendant plus de 12 heures. Dans ce dernier cas, la dose journalière initiale sera identique à la dose administrée lors de la phase de test et sera administrée sur une période de 24 heures. La dose ne doit pas être augmentée au cours des premières 24 heures. Après les premières 24 heures, on ajuste lentement la dose chaque jour jusqu'à obtention de l'effet souhaité. Pour éviter un surdosage, l'incrément ne doit pas dépasser 10 à 30 %. Patients souffrant de spasticité d'origine cérébrale :

Après les premières 24 heures, on ajustera lentement la dose chaque jour jusqu'à obtention de l'effet souhaité. Pour éviter un surdosage, l'incrément ne doit pas dépasser 5 à 15 %.

Si on utilise une pompe programmable, la dose ne doit être augmentée qu'une fois par 24 heures. Pour les pompes non programmables raccordées à un cathéter de 76 cm et avec un débit de 1 ml/jour, il est recommandé de n'évaluer la réponse qu'à intervalles de 48 heures. Si la dose journalière a été augmentée de manière significative sans que l'on n'observe aucun effet clinique, contrôler le bon fonctionnement de la pompe et la perméabilité du cathéter.

On ne dispose que d'une expérience limitée avec des doses supérieures à 1.000 microgrammes/jour.

Au cours de la phase de test, de même qu'au cours de la période de détermination de la dose après implantation, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au sein d'un établissement hospitalier disposant de tout l'équipement et du personnel nécessaires. Du matériel de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de réaction représentant une menace pour le pronostic vital ou d'apparition d'effets indésirables très graves. Pour limiter les risques en phase périopératoire, l'implantation de la pompe ne doit avoir lieu que dans des centres disposant d'un personnel expérimenté.

Thérapie d'entretien

Le but clinique est de maintenir le tonus musculaire à un niveau aussi normal que possible et de minimiser la fréquence et la gravité des spasmes sans induire d'effets secondaires intolérables. La dose la plus faible fournissant une réponse adéquate sera utilisée. En raison d'une réponse décroissante au traitement ou en raison de la progression de la maladie, les patients sous traitement chronique nécessitent progressivement des doses plus élevées pour maintenir une réponse optimale à long terme. Dans la majorité des cas, la dose se stabilise après 1,5 à 2 ans de traitement. La rétention d'une certaine spasticité est souhaitable de manière à éviter une sensation de "paralysie" par le patient. Par ailleurs, un certain degré de tonus musculaire et des spasmes occasionnels peuvent contribuer à soutenir la fonction circulatoire et, éventuellement, à empêcher la formation d'une thrombose veineuse profonde.

Délivrance du médicament

Pour maintenir un contrôle adéquat des symptômes, la dose journalière peut être augmentée progressivement de 10 à 30 % en adaptant le débit de la pompe et/ou la concentration de Baclofène Aguetant Intrathecal dans le réservoir. La dose journalière peut également être réduite de 10 à 20 % si le patient est victime d'effets indésirables.

Si une augmentation significative de la dose est brutalement nécessaire, cela doit faire songer à un problème impliquant le cathéter (entortillement ou déplacement) ou à un dysfonctionnement de la pompe.

Pour le traitement d'entretien à long terme par perfusion continue, la dose de baclofène intrathécal se situe entre 10 et 1.200 microgrammes/jour, une réponse satisfaisante étant obtenue chez la plupart des patients avec 300 à 800 microgrammes/jour.

Environ 5 % des patients traités à long terme deviennent réfractaires à une augmentation de la dose. Ce phénomène pourrait être la conséquence d'un échec thérapeutique. On ne dispose pas d'une expérience suffisante pour pouvoir émettre des recommandations sur la manière de réagir face à un échec du traitement. Ce phénomène a néanmoins été occasionnellement traité en milieu hospitalier par un « congé thérapeutique » consistant en une réduction progressive de la dose de baclofène intrathécal sur une période de 2 à 4 semaines et le passage à une autre méthode de traitement de la spasticité (par exemple sulfate de morphine sans conservateur par voie intrathécale). Après cette période, la sensibilité vis-à-vis du baclofène intrathécal pourrait être rétablie : le traitement doit être repris à la dose initiale en perfusion continue, suivi d'une phase de détermination de la dose afin d'éviter un surdosage.

La prudence est de rigueur lors du passage du baclofène intrathécal à la morphine et vice versa (voir « Interactions »).

Un suivi clinique régulier est nécessaire pour évaluer les besoins du patient en termes de posologie, pour s'assurer que le système d'administration fonctionne correctement et pour constater tout effet indésirable ou la présence d'une infection.

Abandon du traitement

Sauf en cas d'urgence associée à un surdosage, le traitement doit être interrompu de manière progressive en procédant à des réductions successives de la dose. Baclofène Aguetant Intrathecal ne doit pas être arrêté brutalement (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Administration : spécifications particulières

Des ampoules de 10 mg/5 ml, 40 mg/20 ml et 10 mg/20 ml de Baclofen Aguettant Intrathecal ont été spécifiquement développées pour utilisation avec des pompes à perfusion.

La concentration exacte à choisir dépendra de la dose journalière totale nécessaire, ainsi que de la vitesse de perfusion minimale de la pompe. Se référer au mode d'emploi du fabricant, qui reprend toutes les recommandations spécifiques.

Mode d'administration

Dans la majorité des cas, Baclofen Aguettant Intrathecal s'administre sous forme de perfusion continue directement après implantation. Dès que le patient est stabilisé en termes de dose journalière et en ce qui concerne les aspects fonctionnels et dans la mesure où la pompe le permet, on peut passer à un mode d'administration plus complexe afin de permettre un contrôle optimal de la spasticité à différents moments de la journée. Par exemple, les patients qui présentent davantage de spasmes pendant la nuit nécessiteront éventuellement une augmentation de 20 % de la vitesse horaire de perfusion. Cette modification de la vitesse de perfusion doit être programmée environ 2 heures avant le moment où l'on souhaite obtenir l'effet clinique attendu.

Chaque ampoule est exclusivement à usage unique. Ne pas restériliser.

Le médicament doit être inspecté visuellement avant usage. Seules les solutions limpides et pratiquement exemptes de particules peuvent être utilisées.

Instructions d'utilisation

Baclofen Aguettant Intrathecal est destiné à l'injection intrathécale et à la perfusion continue et doit être administré conformément aux spécifications qui accompagnent chaque système de perfusion.

Pour des instructions concernant la dilution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

Population pédiatrique

Phase de test

La dose d'essai initiale par ponction lombaire pour les patients âgés de 4 à <18 ans sera de 25 à 50 microgrammes/jour selon l'âge et la taille de l'enfant. Les patients qui ne répondent pas peuvent recevoir une dose accrue obtenue par augmentation de la dose initiale de 25 microgrammes/jour toutes les 24 heures. La dose de sélection maximale ne dépassera pas 100 microgrammes/jour chez les patients pédiatriques. Les mesures de sécurité à prendre sont les mêmes chez les adultes et les enfants, veuillez vous référer à la sous-rubrique phase de test ci-dessus.

Phase de détermination de la dose

Les recommandations sont les mêmes chez les adultes et les enfants, veuillez vous référer à la sous-rubrique phase de détermination de la dose ci-dessus.

Thérapie d'entretien

Chez les enfants âgés de 4 à <18 ans présentant une spasticité d'origine cérébrale et médullaire, le dosage d'entretien initial pour une perfusion continue à long terme de Baclofen Aguettant Intrathecal se situe dans une plage de 25 à 200 microgrammes/jour (dose médiane : 100 microgrammes/jour). La dose quotidienne totale a tendance à augmenter au cours de la première année de thérapie, de sorte que la dose d'entretien doive être ajustée en fonction de la réponse clinique individuelle. Il existe peu de données disponibles pour des doses supérieures à 1.000 microgrammes/jour.

La sécurité et l'efficacité de baclofène intrathécal pour le traitement d'une spasticité grave d'origine cérébrale ou médullaire chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies (voir également rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez les insuffisants rénaux traités par Baclofen Aguettant Intrathecal. Le baclofène étant principalement excrété sans modification par les reins, il doit être administré avec prudence et attention particulière chez les patients dont la fonction rénale est déficiente.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les insuffisants hépatiques traités par Baclofen Aguettant Intrathecal. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé car le foie ne joue aucun rôle significatif dans le métabolisme du baclofène après l'administration par voie intrathécale du Baclofen Aguettant Intrathecal. L'insuffisance hépatique ne devrait donc pas avoir d'impact sur l'exposition de l'organisme au médicament.

Population âgée

Plusieurs patients de plus de 65 ans ont été traités par le Baclofen Aguettant Intrathecal au cours des essais cliniques sans risques accrus par rapport aux patients plus jeunes. Aucun problème spécifique à ce groupe d'âge n'est attendu car les doses sont ajustées individuellement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Épilepsie pharmaco-résistante.

Le médicament ne doit pas être administré par une autre voie que la voie intrathécale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Prise en charge médicale

L'implantation de la pompe ne doit avoir lieu qu'après stricte évaluation de la réponse du patient à des injections de baclofène intrathécal sous forme de bolus et/ou par détermination de la dose. Étant donnés les risques associés à l'administration initiale et à l'ajustement de la dose de baclofène intrathécal (dépression générale des fonctions du système nerveux central, collapsus cardio-vasculaire et/ou dépression respiratoire), ces étapes doivent se dérouler exclusivement sous surveillance médicale au sein d'un centre disposant des équipements requis, conformément aux directives figurant dans la rubrique « Posologie et mode d'administration ». Du matériel de réanimation doit être immédiatement disponible en cas de symptômes de surdosage représentant une menace pour le pronostic vital. Les médecins doivent avoir une expérience suffisante du traitement chronique par perfusion intrathécale.

Surveillance du patient

Le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif après implantation chirurgicale de la pompe, en particulier durant la phase initiale d'utilisation de la pompe et chaque fois que l'on réajuste la vitesse de libération et/ou la concentration de baclofène dans le réservoir, jusqu'à ce que la réponse du patient à la perfusion soit acceptable et stabilisée dans des limites raisonnables.

Il est essentiel que les risques de cette méthode de traitement soient connus avec précision par le patient, les médecins qui le soignent et tous les soignants. Toutes les personnes qui participent au traitement ou aux soins du patient doivent être clairement informées des symptômes de sous-dosage et de surdosage, des procédures à appliquer en cas d'intoxication, ainsi que des mesures à prendre à domicile en ce qui concerne la pompe et le site d'insertion.

Phase de test

Un monitoring attentif des fonctions respiratoire et cardio-vasculaire est indispensable au cours de la phase de test initiale, tout particulièrement en présence d'une pathologie cardio-pulmonaire ou de faiblesse des muscles respiratoires, ainsi que chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments de type benzodiazépines ou opiacés car le risque de dépression respiratoire est augmenté en pareil cas.

Une éventuelle infection doit être exclue avant la phase de test avec Baclofen Aguettant Intrathecal car une infection systémique est susceptible de fausser l'évaluation de la réponse du patient vis-à-vis de l'injection de Baclofen Aguettant Intrathecal.

Implantation de la pompe

Le patient doit être exempt d'infection avant l'implantation de la pompe, car le risque de complications postopératoires se trouverait accru. Par ailleurs, une infection systémique risque de rendre plus difficile l'ajustement de la dose. Une infection locale ou une mise en place incorrecte du cathéter peuvent également engendrer une interruption de la délivrance du médicament, susceptible d'aboutir à un sevrage brutal de

Baclofen Aguettant Intrathecal s'accompagnant des symptômes correspondants (voir « Interruption du traitement »).

Remplissage du réservoir

Celui-ci doit être effectué par du personnel formé et parfaitement qualifié, conformément aux instructions du fabricant. L'intervalle entre chaque remplissage doit être soigneusement calculé pour éviter l'épuisement du réservoir, ce qui pourrait mener à une sévère récurrence de la spasticité ou à des symptômes de sevrage de Baclofen Aguettant Intrathecal pouvant représenter une menace pour le pronostic vital (voir « Interruption du traitement »). Le remplissage doit avoir lieu dans des conditions d'asepsie stricte afin d'éviter toute contamination microbienne ou une grave infection du système nerveux central. Une période d'observation adaptée à la situation clinique doit être prévue après chaque remplissage ou manipulation du réservoir.

La plus extrême prudence est de mise lors du remplissage d'une pompe implantable équipée d'un port avec accès direct au cathéter intrathécal car l'injection directe dans le cathéter risque de provoquer un surdosage représentant une menace pour le pronostic vital.

Ajustement de la dose : commentaires supplémentaires

Baclofen Aguettant Intrathecal doit être utilisé avec prudence pour éviter une faiblesse excessive ou une chute lorsqu'un certain degré de spasticité est nécessaire au maintien de la position debout et à l'équilibre lors de la marche ou lorsque la spasticité contribue à la maintenance fonctionnelle. Il peut être important de préserver un certain niveau de tonus musculaire et de tolérer des spasmes occasionnels pour favoriser la fonction circulatoire et prévenir la formation éventuelle de thromboses veineuses profondes.

Dans la mesure du possible, on supprimera tous les antispasmodiques oraux concomitants afin d'éviter un surdosage potentiel ou des interactions indésirables ; de préférence avant l'instauration de la perfusion de Baclofen Aguettant Intrathecal et sous surveillance médicale stricte. Une réduction ou un abandon brutal du traitement antispasmodique concomitant doivent néanmoins être évités lors de traitement chronique par Baclofen Aguettant Intrathecal.

Précautions pour les patients lors de la conduite de véhicules et lors de l'utilisation de machines

Les patients doivent être particulièrement vigilants lors de la conduite de véhicules, de la manipulation de machines dangereuses ainsi que de l'exercice d'activités rendues dangereuses en cas de baisse d'attention.

Précautions pour certaines populations particulières

Chez les patients présentant un ralentissement de la circulation du liquide céphalo-rachidien consécutif, par exemple, à une obstruction due à une inflammation ou à un traumatisme, le ralentissement de la migration de Baclofen Aguettant Intrathecal est susceptible de réduire l'efficacité antispastique et d'accroître les réactions indésirables.

Les patients souffrant de *troubles psychotiques*, de *schizophrénie*, d'*états de confusion* ou de *maladie de Parkinson* doivent être traités par Baclofen Aguettant Intrathecal avec prudence et sous stricte surveillance car des exacerbations de ces problèmes ont été décrites après administration orale de baclofène.

Une surveillance étroite des patients présentant des facteurs de risque supplémentaires de suicide doit accompagner le traitement médicamenteux par Baclofen Aguettant Intrathecal. Les patients (et les soignants des patients) doivent être alertés de la nécessité de surveiller une aggravation clinique, un comportement ou des pensées suicidaires ou des changements inhabituels de comportement et de consulter immédiatement un médecin si ces symptômes apparaissent (voir rubrique 4.8).

Les patients *épileptiques* doivent faire l'objet d'un suivi tout particulier car des convulsions peuvent occasionnellement survenir en cas de surdosage ou d'arrêt du médicament et même au cours du traitement d'entretien par des doses thérapeutiques de Baclofen Aguettant Intrathecal.

Baclofen Aguettant Intrathecal doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de *dysrèflexie autonome*. Une stimulation nociceptive ou l'arrêt brutal de Baclofen Aguettant Intrathecal risquent de provoquer de tels épisodes.

La même prudence est de mise en présence d'*insuffisance cérébro-vasculaire ou respiratoire* car le baclofène peut aggraver ces situations.

Baclofen Aguettant Intrathecal n'est pas susceptible d'avoir des effets sur des *maladies sous-jacentes non liées au système nerveux central* car la biodisponibilité systémique du produit après administration intrathécale est nettement moindre que pour la voie orale.

Sur base d'observations faites lors d'un traitement par baclofène par voie orale, la prudence est recommandée dans les cas suivants : antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, hypertension sphinctérienne préexistante, insuffisance rénale.

Chez les patients dont la spasticité est due à un traumatisme crânien, il est recommandé de ne pas débiter le traitement à long terme par Baclofen Aguettant Intrathecal tant que les symptômes de spasticité ne sont pas stabilisés (c'est-à-dire au moins un an après le traumatisme).

Avec le baclofène oral, de rares cas de taux élevés de SGOT (AST), de phosphatase alcaline et de glycémie ont été enregistrés.

Précautions chez les patients pédiatriques

Les enfants devront avoir une masse corporelle suffisante pour permettre l'installation de la pompe implantable pour une perfusion chronique. L'utilisation de baclofène intrathécal chez la population pédiatrique ne sera prescrite que par des médecins spécialisés présentant les connaissances et expérience nécessaires. Il n'existe que très peu de données cliniques relatives à la sécurité et à l'efficacité de l'utilisation de Baclofen Aguettant Intrathecal chez les enfants âgés de moins de quatre ans.

L'insertion transcutanée du cathéter lors de l'implantation de la pompe et la présence d'un tube pour gastrostomie endoscopique percutanée augmentent l'incidence d'infections chez les enfants.

Femmes en âge de procréer

Au regard du risque potentiel en cas d'exposition au cours de la grossesse, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique Fertilité, grossesse et allaitement).

Insuffisance rénale

Des effets neurologiques indésirables graves ont été observés suite à l'administration de baclofène par voie orale à des patients insuffisants rénaux, aussi une grande vigilance est-elle recommandée lors de l'administration de Baclofen Aguettant Intrathecal à des patients présentant une insuffisance rénale. Il peut être nécessaire de réduire la dose pour tenir compte de l'état clinique ou de la diminution du degré de clairance rénale.

Patients âgés >65

Plusieurs patients âgés de plus de 65 ans ont été traités par baclofène intrathécal au cours d'études cliniques sans que l'on ne constate de problèmes spécifiques. Dans le cas du baclofène oral, les *patients âgés* risquent davantage de présenter des effets indésirables au cours de la phase de détermination de la dose et ceci pourrait également être applicable à Baclofen Aguettant Intrathecal. Néanmoins, comme la détermination de la dose optimale a lieu de manière individualisée, le traitement des patients âgés ne risque pas de poser de problèmes spécifiques.

Interruption du traitement

L'arrêt brutal du baclofène intrathécal, pour quelque raison que ce soit, se manifestant par une augmentation de la spasticité, un prurit, des paresthésies et de l'hypotension, a donné lieu à des séquelles, notamment un état d'hyperactivité avec des spasmes rapides incontrôlés, de l'hyperthermie et des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques (SMN), par exemple état de confusion mentale et rigidité musculaire. Dans de rares cas, ces symptômes ont évolué vers des crises d'épilepsie/un état épileptique, une rhabdomyolyse, une coagulopathie, une défaillance multi-viscérale et la mort. Tous les patients traités au baclofène intrathécal sont potentiellement exposés à un risque de sevrage. Certaines des caractéristiques cliniques associées à l'arrêt du baclofène intrathécal peuvent ressembler à une dysréflexie autonome, à une infection (septicémie), à une hyperthermie maligne, tachycardie, au syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ou à d'autres pathologies associées à un état hypermétabolique ou à une rhabdomyolyse étendue.

Les patients et leurs soignants doivent être avertis de l'importance de tenir un calendrier des visites de remplissage du réservoir et être informés des signes et symptômes d'un sevrage de baclofène, en particulier de ceux qui apparaissent précocement au cours du syndrome de sevrage (p.ex. priapisme).

Dans la plupart des cas, les symptômes de sevrage apparaissent dans les heures qui suivent l'arrêt du traitement au baclofène intrathécal. Quelques raisons fréquentes d'arrêt brutal du traitement au baclofène intrathécal sont un dysfonctionnement du cathéter (en particulier sa déconnexion), un volume insuffisant dans le réservoir de la pompe, la fin de vie de la pile de la pompe et un dysfonctionnement de l'appareil. Des

dysfonctionnements de l'appareil ont été rapportés, lesquels ont résulté en une administration modifiée du médicament, entraînant des symptômes de sevrage, dont des décès. Dans certains cas, une erreur humaine peut être en cause ou avoir contribué au problème. La prévention de l'arrêt brutal du baclofène intrathécal nécessite de veiller attentivement à la programmation et à la surveillance du système de perfusion, à la programmation et aux procédures de remplissage et aux alarmes de la pompe.

En cas de syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal de Baclofen Aguettant Intrathecal, il est conseillé de restaurer au plus vite le traitement par Baclofen Aguettant Intrathecal par voie intrathécale à une posologie proche ou identique à celle utilisée avant l'interruption du traitement. Cependant, si la restauration de l'administration intrathécale est retardée, un traitement par des médicaments agonistes GABAergiques, tels que du baclofène par voie orale ou entérale, ou des benzodiazépines par voie orale, entérale ou intraveineuse, peut prévenir des séquelles potentiellement fatales. Il n'est pas conseillé d'utiliser uniquement du baclofène par voie orale ou entérale pour prévenir la progression du sevrage de baclofène intrathécal.

Il est extrêmement important de respecter scrupuleusement les instructions spécifiques du fabricant en ce qui concerne l'implantation, la programmation de la pompe et/ou le remplissage du réservoir.

Masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter implanté : il a été signalé des cas de masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter implanté susceptible de provoquer des troubles neurologiques graves, notamment une paralysie. Les symptômes les plus fréquents associés à une masse inflammatoire sont : 1) la diminution de la réponse thérapeutique (aggravation de la spasticité, réapparition d'une spasticité précédemment bien contrôlée, symptômes de sevrage, faible réponse aux augmentations progressives de doses ou aux administrations plus fréquentes ou plus fortement dosées), 2) une douleur, 3) un déficit/dysfonctionnement neurologique. Les patients sous traitement intrathécal devront être étroitement surveillés à la recherche de nouveaux signes ou symptômes neurologiques. Les cliniciens devront s'appuyer sur leur jugement médical afin de mettre en place la surveillance la plus appropriée aux besoins médicaux spécifiques de leurs patients pour identifier les signes et des symptômes prodromiques de masse inflammatoire, en particulier en cas d'utilisation de préparations ou de mélanges incluant des dérivés opiacés. Chez les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques suggérant la présence d'une masse inflammatoire, il convient d'envisager une consultation neurochirurgicale, car bon nombre des symptômes de masse inflammatoire sont très similaires aux symptômes présentés par les patients atteints d'une grave spasticité due à leur maladie. Dans certains cas, un examen par imagerie peut s'avérer nécessaire pour confirmer ou exclure le diagnostic de masse inflammatoire.

Scoliose

La survenue d'une scoliose ou l'aggravation d'une scoliose préexistante a été rapportée chez des patients traités par Baclofen Aguettant Intrathecal. Des signes de scoliose doivent être surveillés durant le traitement par Baclofen Aguettant Intrathecal.

Information importante concernant les excipients

Ce médicament contient 70 mg de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 3,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Interactions suspectées en raison desquelles une utilisation simultanée est déconseillée

Lévodopa/inhibiteur de DOPA-décarboxylase

L'utilisation concomitante de baclofène **par voie orale** et de lévodopa/d'un inhibiteur de DOPA-décarboxylase a entraîné l'augmentation du risque d'effets secondaires tels que des hallucinations visuelles, confusions, céphalées et nausées. Des aggravations des symptômes parkinsoniens ont également été rapportées. Une vigilance accrue est donc conseillée en cas d'administration de Baclofen Aguettant Intrathecal à des patients sous traitement par lévodopa/inhibiteur de DOPA-décarboxylase.

Interactions constatées et à prendre en considération

Anesthésiques

L'utilisation concomitante de baclofène intrathécal et d'anesthésiques généraux (par exemple fentanyl, propofol) peut augmenter le risque de troubles cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. Il est donc nécessaire de prendre des précautions lors de l'administration d'anesthésiques à des patients recevant du Baclofen Aguettant Intrathecal par voie intrathécale.

Interactions faisant l'objet de précautions d'emploi

Spasmolytiques

Dans la mesure du possible, on supprimera tous les antispasmodiques oraux concomitants afin d'éviter un surdosage potentiel ou des interactions indésirables ; de préférence avant l'instauration de la perfusion de Baclofen Aguettant Intrathecal et sous surveillance médicale stricte.

Une réduction ou un abandon brutal du traitement antispasmodique concomitant doit néanmoins être évité au cours d'un traitement chronique par Baclofen Aguettant Intrathecal.

Morphine

Une association de morphine et de baclofène intrathécal a provoqué de l'hypotension chez un patient. On ne peut pas exclure la possibilité de dyspnée ou d'autres symptômes nerveux centraux lors d'administration concomitante d'autres médicaments.

L'administration concomitante d'autres médicaments par voie intrathécale a été testée dans une mesure limitée et il y a peu d'informations concernant la sécurité de telles associations.

Alcool et autres dépresseurs du système nerveux central

L'effet dépresseur sur le système nerveux central de l'alcool et d'autres substances agissant à ce niveau peut s'ajouter à celui de Baclofen Aguettant Intrathecal. 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.

Antidépresseurs tricycliques

Un traitement concomitant par du baclofène oral et des antidépresseurs tricycliques est susceptible d'accroître les effets du baclofène et d'induire une hypotonie musculaire marquée. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de Baclofen Aguettant Intrathecal dans ce type d'associations.

Antihypertenseurs

Comme l'utilisation concomitante de baclofène oral et de médicaments antihypertenseurs est susceptible d'accentuer la baisse de la pression artérielle, il peut s'avérer nécessaire de contrôler la pression artérielle et de réajuster la dose de l'antihypertenseur.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Les données concernant l'utilisation de Baclofen Aguettant Intrathecal chez la femme enceinte sont limitées. Des cas de malformations ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au baclofène, avec des types de malformations concordantes avec celles observées chez l'animal (système nerveux central, anomalies squelettiques et omphalocèle) (voir rubrique 5.3). En cas d'utilisation du baclofène par voie orale jusqu'à l'accouchement, des cas de syndrome de sevrage (dont des convulsions post-natales) ont été rapportés chez le nouveau-né (voir rubrique 4.4). Ce syndrome peut être retardé de plusieurs jours après la naissance.

En cas d'exposition au cours de la grossesse, une surveillance prénatale spécialisée, orientée sur les malformations décrites précédemment doit être mise en place. En cas d'exposition en fin de grossesse, une surveillance et une prise en charge adaptée du nouveau-né devront être mises en œuvre. Après l'administration par voie intrathécale de Baclofen Aguettant Intrathecal, de petites quantités de baclofène ont

été détectées dans le plasma de la mère. Le baclofène traverse la barrière placentaire. Baclofen Aguettant Intrathecal ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf si les bénéfices potentiels sont plus importants que les risques potentiels pour le fœtus.

Les études animales ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction du baclofène lors d'administration orale.

Allaitement

On ignore si des concentrations mesurables du produit peuvent être détectées dans le lait maternel de mères qui allaitent et sont traitées par Baclofen Aguettant Intrathecal. Aux doses thérapeutiques orales, la substance active passe dans le lait maternel, mais en si faibles quantités que le nourrisson ne risque pas de présenter d'effets indésirables.

Fertilité

On a découvert par palpation des kystes ovariens chez environ 4% des patientes atteintes de sclérose en plaques sous traitement par du baclofène oral depuis jusqu'à un an. Dans la plupart des cas, ces kystes ont disparu spontanément alors que les patientes continuaient à recevoir le médicament. On sait que des kystes ovariens apparaissent spontanément parmi une certaine proportion de la population féminine normale.

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

Baclofen Aguettant Intrathecal a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La consommation d'alcool augmente d'autant plus cette influence.

Chez certains patients traités par baclofène par voie intrathécale, des effets de dépression du système nerveux central tels que de la somnolence ou une sédation ont été observés. D'autres effets indésirables peuvent survenir tels qu'ataxie, hallucinations, diplopie et symptômes de sevrage. Aux patients qui présentent ces effets indésirables, il sera conseillé de ne pas conduire de véhicules et de ne pas utiliser de machines.

Chez les patients traités avec Baclofen Aguettant Intrathecal, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines complexes doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

4.8 Effets indésirables

Les réactions fréquemment observées lors de l'administration intrathécale de baclofène sont : somnolence, hypotonie musculaire, dépression, convulsions, hypotension et diarrhée.

Les effets indésirables du médicament sont classés dans le tableau 1 par classes de systèmes d'organes selon la base de données MedDRA.

Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence ; au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissant, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	Déshydratation
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent	Dépression, anxiété, agitation, insomnie
Peu fréquent	Tentative de suicide, idées suicidaires (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), hallucinations, paranoïa, euphorie
Fréquence indéterminée	Dysphorie
<i>Affections du système nerveux</i>	

Très fréquent	Somnolence (particulièrement au cours de la phase de test)
Fréquent	Convulsion, céphalées, dysarthrie, étourdissements/vertiges, sédation, crises épileptiques (particulièrement lors d'arrêt brutal du traitement), léthargie, paresthésies, confusion/désorientation
Peu fréquent	Ataxie, troubles de la mémoire, nystagmus
Les convulsions et maux de tête sont plus fréquents chez les patients avec une spasticité d'origine cérébrale que chez les patients avec une spasticité d'origine spinale	
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquent	Diplopie, vision floue, troubles de l'accommodation
<i>Affections cardiaques</i>	
Peu fréquent	Bradycardie
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent	Hypotension
Peu fréquent	Hypertension, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, pâleur
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Dépression respiratoire, pneumonie, dyspnée
Fréquence indéterminée	Bradypnée
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Diarrhée, vomissements, nausées, constipation, baisse de l'appétit, sécheresse buccale, salivation excessive
Peu fréquent	Iléus, dysphagie, hypoguesie
Les nausées et vomissements surviennent plus fréquemment chez les patients avec une spasticité d'origine cérébrale que chez les patients avec une spasticité d'origine spinale	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent	Urticaire, prurit, œdème facial ou périphérique
Peu fréquent	Hyperhidrose, alopecie
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Très fréquent	Hypotonie musculaire (en particulier au cours de la phase de test – effets transitoires)
Fréquent	Hypertonie musculaire
Fréquence indéterminée	Scoliose (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Rétention urinaire, incontinence urinaire
La rétention urinaire survient plus fréquemment chez les patients avec une spasticité d'origine cérébrale que chez les patients avec une spasticité d'origine spinale	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Fréquent	Dysfonctionnement sexuel (Baclofen Aguettant Intrathecal par voie intrathécale peut compromettre l'érection et l'éjaculation. Cet effet est généralement réversible à l'arrêt de Baclofen Aguettant Intrathecal)
Fréquence indéterminée	Troubles érectiles
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Fièvre, asthénie, douleur, frissons
Peu fréquent	Hypothermie
Rare	Symptômes de sevrage potentiellement mortels, à la suite d'une interruption brutale de l'administration de médicament (voir « arrêt du traitement »)

Les effets indésirables liés au système d'administration (par exemple masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter implanté, déplacement du cathéter avec complications éventuelles, infection locale, méningite, surdosage dû à une manipulation incorrecte du système) ont été mentionnés et dans certains de ces cas, un lien de causalité avec le baclofène ne peut être exclu. Des dysfonctionnements de l'appareil ont été rapportés,

lesquels ont résulté en une administration modifiée du médicament, entraînant des symptômes de sevrage, dont des décès (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Lors d'une étude de dépistage, la présence d'un tube pour gastrostomie endoscopique percutanée a augmenté l'incidence d'infections profondes chez les enfants.

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

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Le patient doit faire l'objet d'un suivi attentif pour les signes et symptômes de surdosage pendant toute la durée du traitement et tout particulièrement au cours de la phase de test initiale et de la phase de détermination de la dose, mais également lors de la reprise de l'administration de Baclofen Aguettant Intrathecal après une brève interruption.

Les signes de surdosage peuvent apparaître subitement ou de manière insidieuse.

Symptômes de surdosage : hypotonie musculaire excessive, somnolence, vertiges, étourdissements, sédation, crises d'épilepsies, perte de conscience, ptialisme, nausées, vomissements, tachycardie et acouphènes.

Une dépression respiratoire, des apnées et un coma surviennent en cas de surdosage important.

Un surdosage grave peut survenir, par exemple, si le contenu du cathéter passe accidentellement dans l'espace intrathécal lors de la vérification de la perméabilité/du positionnement du cathéter. Des erreurs de programmation, une augmentation de dose trop rapide et un traitement concomitant par du baclofène oral représentent d'autres causes possibles de surdosage. Un dysfonctionnement de la pompe doit également être envisagé.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement d'un surdosage de Baclofen Aguettant Intrathecal. En général, les mesures à prendre sont :

- 1) Éliminer le plus rapidement le baclofène résiduel de la pompe.
- 2) Si nécessaire, intuber le patient en dépression respiratoire jusqu'à élimination du médicament.

Certains rapports suggèrent que la physostigmine est capable de supprimer les effets nerveux centraux, en particulier la somnolence et la dépression respiratoire.

La prudence est cependant de rigueur lors d'injection intraveineuse de physostigmine car celle-ci est susceptible d'induire des crises épileptiques, de la bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque. Un test peut avoir lieu avec 1 à 2 mg de physostigmine IV sur une période de 5 à 10 minutes. Pendant ce temps, le patient doit demeurer sous surveillance stricte. Des doses répétées de 1 mg peuvent être administrées à intervalles de 30 à 60 minutes en vue de maintenir une respiration adéquate et l'état de conscience si le patient répond favorablement.

La physostigmine peut être inefficace en cas de surdosage massif et le patient devra alors éventuellement être placé sous ventilation artificielle.

Si une ponction lombaire n'est pas contre-indiquée, l'évacuation de 30 à 40 ml de liquide céphalo-rachidien peut être envisagée à un stade précoce de l'intoxication afin de réduire la concentration de baclofène dans le liquide céphalo-rachidien.

Maintien de la fonction cardio-vasculaire. Pendant les convulsions : injection IV de diazépam avec précautions.

La physostigmine est uniquement recommandée en cas de toxicité sévère ne répondant pas à des mesures de soutien. Chez les enfants, une dose de 0,02 mg/kg de physostigmine peut être administrée en IV à une vitesse ne dépassant pas 0,5 mg par minute. Cette dose peut être répétée à intervalles de 5 à 10 minutes jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique ou administration d'une dose totale de 2 mg.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Myorelaxants, autres agents à action centrale
Code ATC : M03B X01

Mécanisme d'action

Le baclofène ralentit la transmission réflexe mono- et polysynaptique au niveau de la moelle épinière par stimulation des récepteurs GABA-B.

Effets pharmacodynamiques

La structure chimique du baclofène est analogue à celle de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur inhibiteur.

La transmission neuromusculaire n'est pas modifiée par le baclofène. Le baclofène a un effet antinociceptif. Lors de maladies neurologiques s'accompagnant de spasmes musculo-squelettiques, les propriétés de baclofène se manifestent non seulement sous la forme d'un effet sur les contractions musculaires réflexes, mais également par une réduction notable de l'intensité des spasmes douloureux et du clonus.

Efficacité et sécurité clinique

Le baclofène améliore la mobilité des patients, leur assure une plus grande autonomie et facilite la kinésithérapie.

Le baclofène déprime le système nerveux central de manière générale et provoque de la sédation et de la somnolence, ainsi qu'une dépression respiratoire et cardio-vasculaire.

Par ailleurs, le baclofène s'est avéré exercer un effet dose-dépendant sur la dysfonction érectile chez l'homme via la stimulation des récepteurs GABA_B (voir rubrique 4.8).

Baclofen Aguettant Intrathecal peut être considéré comme une alternative à des interventions de neurochirurgie destructrices.

Le baclofène, introduit directement dans l'espace intrathécal permet de traiter la spasticité à des doses au moins 400 à 1 000 fois plus faibles que celles qui seraient nécessaires par voie orale.

Bolus intrathécal

Le médicament commence généralement à agir une demi-heure à une heure après administration d'une dose intrathécale unique. L'effet spasmolytique maximal se manifeste environ 4 heures après administration et cet effet persiste durant 4 à 8 heures. L'apparition de l'effet, la réponse maximale et la durée d'action peuvent varier selon les personnes, en fonction de la dose, de la sévérité des symptômes et du mode et de la fréquence d'administration.

Perfusion continue

L'effet antispasmodique du baclofène apparaît 6 à 8 heures après le début de la perfusion continue et atteint son maximum dans un délai de 24 à 48 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La voie d'administration intrathécale et le ralentissement de la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR) doivent être pris en compte lors de l'interprétation des paramètres cinétiques suivants.

Absorption

La perfusion directe dans le liquide céphalo-rachidien permet d'éviter le processus d'absorption et fait que la substance se trouve en contact, par adsorption, avec les sites récepteurs de la corne dorsale de la moelle épinière.

Distribution

Après injection intrathécale unique sous forme de bolus/perfusion à court terme, le volume de distribution se situe entre 22 et 157 ml, volume calculé à partir des concentrations présentes dans le liquide

céphalo-rachidien. Lors d'administration par perfusion intrathécale continue, des doses journalières de 50 à 1.200 microgrammes génèrent des concentrations à l'équilibre de baclofène de 130 à 1.240 nanogrammes/ml dans le LCR lombaire. Selon la demi-vie mesurée dans le liquide céphalo-rachidien, les concentrations à l'équilibre dans le LCR sont atteintes après 1 à 2 jours. Au cours de la perfusion intrathécale, les concentrations plasmatiques ne dépassent pas 5 nanogrammes/ml, ce qui confirme que le passage du baclofène au travers de la barrière hémato-méningée est lent.

Élimination

Après injection intrathécale unique sous forme de bolus/perfusion à court terme de 50 à 136 microgrammes de baclofène, la demi-vie d'élimination dans le liquide céphalo-rachidien est de l'ordre de 1 à 5 heures. La demi-vie d'élimination du baclofène dans le liquide céphalo-rachidien à l'équilibre n'a pas été déterminée.

La clairance moyenne au départ du liquide céphalo-rachidien clairance est d'environ 30 ml/h après injection intrathécale unique sous forme de bolus et après perfusion continue dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire au moyen d'une pompe implantable.

Lors de perfusion intrathécale continue, une fois que l'état d'équilibre a été atteint, un gradient de concentration de baclofène variant de 1,8 : 1 à 8,7 : 1 (moyenne = 4 : 1) s'établit entre le liquide céphalo-rachidien lombaire et le LCR des citernes sous-arachnoïdiennes. Ceci est important sur le plan clinique car la spasticité des membres inférieurs peut être efficacement traitée sans guère d'effet sur les membres supérieurs, avec moins d'effets indésirables au niveau du système nerveux central dus à l'effet du médicament sur les centres cérébraux.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients âgés après l'administration de Baclofen Aguetant Intrathecal. Lors de l'administration d'une dose unique de la formulation orale, les données suggèrent que les patients âgés présentent une élimination plus lente, mais une exposition de l'organisme au baclofène similaire à celle des jeunes adultes. Cependant, l'extrapolation de ces résultats au traitement multi-doses suggère l'absence de différence significative entre les jeunes adultes et les patients âgés.

Patients pédiatriques

Les patients pédiatriques (âgés de 8 à 18 ans) qui ont reçu une perfusion chronique de baclofène intrathécal à une dose de 77 à 400 microgrammes/jour avaient des concentrations plasmatiques inférieures ou égales à 10 nanogrammes/ml.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique après l'administration de Baclofen Aguetant Intrathecal. Cependant, le foie ne jouant aucun rôle significatif dans le métabolisme du baclofène après l'administration par voie intrathécale du Baclofen Aguetant Intrathecal, il est improbable que les données pharmacocinétiques soient modifiées de manière significative sur le plan clinique chez les insuffisants hépatiques.

Insuffisance rénale

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour les patients atteints d'une insuffisance rénale après l'administration de Baclofen Aguetant Intrathecal. Le baclofène étant principalement excrété sans modification par les reins, il n'est pas possible d'exclure une accumulation du médicament non modifié chez les insuffisants rénaux.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques ne montrent aucun risque particulier pour l'être humain. Ces données proviennent d'études conventionnelles conduites dans le domaine de la toxicité en administration répétée et en génotoxicité.

Une étude de 2 ans portant sur des rats (par voie orale) a montré que le baclofène n'est pas carcinogène. Cette étude a mis en évidence une augmentation dépendante de la dose de l'incidence de kystes ovariens et une augmentation moins marquée de l'incidence d'hypertrophie et/ou d'hémorragie des glandes surrénales.

D'après les résultats des études orales effectuées sur les rats, l'administration de baclofène par voie intrathécale n'aura probablement pas d'influence sur la fécondité ou sur le développement pré et post-natal. Le baclofène n'est pas tératogène chez les souris, les rats ni les lapins pour des doses administrées au moins 34 fois plus élevées que les doses maximales administrables par voie intrathécale en mg/kg.

Le baclofène administré par voie orale accroît l'incidence d'omphalocèle (« rupture du nombril ») chez les foetus de rates ayant reçu 135 fois la dose maximale en mg/kg administrée à l'être humain par voie intrathécale. Cette anomalie n'a pas été observée chez les souris ni les lapins.

L'administration de baclofène par voie orale ralentit la croissance foetale (ossification) en dosages qui étaient également toxiques pour les femelles fécondées chez les rats et les lapins. Après avoir été administré en haute dose par voie intrapéritonéale, le baclofène a entraîné un élargissement du corps vertébral chez les foetus rats.

De fortes doses de baclofène oral augmentent également l'incidence de noyaux phalangiens non ossifiés au niveau des membres antérieurs et postérieurs chez des foetus de lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Il a été démontré que le dextrose est incompatible avec le baclofène car une réaction chimique entre ces deux substances se produit.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

5 ans

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Baclofén Aguettant Intrathecal 10 mg/20 ml solution pour perfusion

Ampoules de 20 ml en verre de type I transparent et incolore avec trait de cassure et bague de marquage de couleur rouge.

Boîte de 1 ampoule contenant 20 ml de solution.

Baclofén Aguettant Intrathecal 10 mg/20 ml solution pour perfusion

Ampoules de 20 ml en verre de type I transparent et incolore avec trait de cassure et bague de marquage de couleur rouge, emballées dans un blister plastique stérile.

Boîte de 1 ampoule contenant 20 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions d'utilisation

Baclofen Aguetant Intrathecal est destiné à l'injection intrathécale et à la perfusion continue et doit être administré conformément aux spécifications qui accompagnent chaque système de perfusion.

Stabilité

La stabilité du baclofène intrathécal a été démontrée pendant 180 jours dans des pompes certifiées UE.

Dans la mesure du possible, avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être contrôlés pour la présence de particules et les éventuelles anomalies de coloration.

Instructions spécifiques d'administration

La concentration exacte à choisir dépendra de la dose journalière totale nécessaire, ainsi que de la vitesse de perfusion minimale de la pompe. Se référer au mode d'emploi du fabricant pour toutes les recommandations spécifiques.

Dilution

Si l'utilisateur désire obtenir une concentration autre que 50, 500 ou 2.000 microgrammes/ml, Baclofen Aguetant Intrathecal doit être dilué dans des conditions aseptiques dans du chlorure de sodium pour préparations injectables sans conservateur.

Systèmes d'administration

Plusieurs systèmes ont été utilisés pour l'administration à long terme de baclofène intrathécal. Parmi ceux-ci, on peut mentionner les pompes certifiées UE, qui sont des systèmes implantables équipés d'un réservoir rechargeable et que l'on implante, sous anesthésie locale ou générale, sous la peau ou dans une poche, habituellement dans la paroi abdominale. Ces systèmes sont connectés à un cathéter intrathécal sous-cutané jusqu'à l'espace sous-arachnoïdien.

Avant d'utiliser ces systèmes, les utilisateurs doivent s'assurer que les spécifications techniques, ainsi que la stabilité chimique du baclofène dans le réservoir, remplissent les conditions requises pour l'administration intrathécale de baclofène intrathécal.

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

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
France

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE384517

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 01/02/2011

Date de dernier renouvellement: 25/06/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2025