*** BACLOFFA INJECTION**

0.05 mg/mL, 0.5 mg/mL, and 2 mg/mL
For intrathecal injection and intrathecal infusion only

## THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Antispastic Agent

## CLINICAL PHARMACOLOGY

The precise mechanisms of action of baclofen as an antispastic agent are not fully understood. Baclofen inhibits both monosynaptic and polysynaptic activity in animal models. It may act in humans by decreasing excitatory neurotransmitter release from primary afferent terminals. Actions at supraspinal sites may also contribute to its clinical effect. Baclofen is an analogue of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), and may exert its effect in part by binding to GABA receptors.

Baclofen has been shown to have general Central Nervous System (CNS) depressant properties as indicated by the production of sedation, drowsiness, and ataxia. Baclofen has been reported to cause severe depression. It does dependent irritability effect on erectile function has been shown in men through GABA<sub>B</sub> receptor stimulation.

In neurological diseases associated with spasm of the skeletal muscles, baclofen intrathecal may have beneficial action on reflex activity originating in the spinal cord, including spasms, clonus, tonus, and clonus. Neuromuscular transmission is not affected by baclofen. Baclofen may also reduce pain associated with spasticity.

## Pharmacokinetics of Baclofen Intrathecal

### Intrathecal Bolus

The onset of action is generally half an hour to one hour after administration of an intrathecal bolus dose. Peak antispastic effect may be seen in approximately 4 hours and effects may last for 4 to 8 hours. Small, peak response, and duration of action vary with individual patients depending on the dose and severity of symptoms.

### Continuous Intrathecal Infusion

The antispastic action is best seen at 6 to 8 hours after initiation of continuous infusion.

Minimum efficacy is observed in 24 to 48 hours.

## Pharmacokinetics of Baclofen Intrathecal

After baclofen intrathecal administration, the concentration of baclofen in cerebrospinal fluid (CSF) is approximately 100 times higher than what is found following oral administration.

Because of slow CSF circulation and a baclofen concentration-dependent elimination from CSF, the pharmacokinetic parameters as described below should be interpreted considering a high inter- and intra-patient variability.

The clearance of intrathecal baclofen, calculated from intrathecal bolus or continuous infusion studies, approximate to CSF turnover. Elimination half-life ranges from 2 to 14 hours. The half-life includes the spinal subarachnoid space bypasses absorption processes and allows exposure to the receptor sites in the dorsal horn of the spinal cord.

### Intravenous Bolus

Following intrathecal administration of 50 or 100 mg baclofen intrathecal in 7 patients, the average CSF elimination half-life was 1.51 hours over the first four hours and the average CSF clearance was approximately 0.7 mL/min. In the 100 mg dose group, 3 patients received semi-chronic infusions, the volume of distribution in intrathecal compartment, calculated from CSF levels, ranges from 22 to 157 mL.

### Continuous Infusion

A study conducted in 15 patients, suggests that the mean CSF clearance for continuous intrathecal infusion of baclofen is approximately 30 mL/hour.

Continuous intrathecal infusion daily doses of 50 to 1200 mcg result in lumbar CSF concentrations of baclofen as high as 1000 ng/mL. The CSF concentration of baclofen is also measured in the CSF. CSF steady state concentrations will be reached within 1-2 days. During intrathecal infusion the plasma concentration of baclofen is very low.

Limited pharmacokinetic data suggest that a lumbar-external baclofen concentration gradient of about 4:1 is established during continuous baclofen infusion. This is likely due to the presence of CSF sampling via external and lumbar flow during continuous baclofen infusion. This gradient may be important in the clinical efficacy. The intracranial variability was considerable. This gradient suggests that spasticity in the lower extremities may be relieved with lower CSF levels than in the upper extremities. Lumbar external medicines due to diminished effects on the brain.

## General Pharmacokinetics

### Excretion

No pharmacokinetic data is available in elderly patients after administration of baclofen intrathecal. Where a single dose and the total baclofen intrathecal dose, the elimination half-life is prolonged. This is slower rate of elimination and elimination, a slightly prolonged elimination half-life, but a similar systemic exposure to baclofen compared to young adults.

### Hepatic Impairment

No pharmacokinetic data is available in patients with hepatic impairment after administration of baclofen intrathecal.

The dose does not play a significant role in the disposition of baclofen, it is unlikely that its pharmacokinetics would be altered to a clinically significant extent in patients with hepatic impairment.

### Renal Impairment

No pharmacokinetic data is available in patients with renal impairment after administration of baclofen intrathecal. Since baclofen is primarily eliminated unchanged through the kidneys, renal impairment is expected to lead to a decrease in baclofen clearance. Renal impairment, neurological outcomes have been reported in patients with renal impairment after oral administration. Use in patients with renal impairment requires careful monitoring.

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

Baclofen injection is indicated for the management of patients with severe spasticity due to spinal cord injury or multiple sclerosis who are unresponsive to oral baclofen or who experience unacceptable side effects or intolerable dose.

Intrathecal baclofen should not be considered as an alternative to destructive neurosurgical procedures.

Prior to implantation of a device for chronic intrathecal infusion, patients must demonstrate a positive clinical response to a Baclofen injection screening trial (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Intrathecal baclofen injection is indicated for the management of severe spasticity, a condition following injury to spinal cord, multiple head injury, or stroke, however, clinical experience is limited.

## CONTRAINDICATIONS

Known or suspected hypersensitivity to baclofen or to any of the excipients.

**Baclofen injection should not be administered by intravenous, intramuscular, subcutaneous, or epidural routes.**

## WARNINGS

Because of the possibility of potential life-threatening CNS depression, cardiovascular collapse and/or respiratory failure, Baclofen injection should be administered only by experienced physicians.

Specific instructions for programming and/or refilling the implantable pump are given by the pump manufacturers and must be strictly adhered to. Consult pump manufacturer's literature for information on the appropriate use and care of these devices.

Baclofen injection should be administered only by trained personnel and the administration of dosage following pump implantation, these procedures must be performed in a medically supervised and adequately equipped environment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

### Neuromotor equipment should be available.

Baclofen injection should be administered with caution and under the supervision and addition, have been reported in some patients with severe spasticity, and in patients, these reports include cases of death, may interfere with an assessment of the patient's response to bolus intrathecal baclofen.

Careful monitoring of respiratory and cardiovascular functions is essential during initial bolus administration (screening phase), particularly in patients with severe spasticity of spinal cord origin.

Following surgical implantation of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

Whenever the dosing rate of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

It is mandatory that the patient and all those involved in the care of the patient receive adequate information regarding the risks of the implantation procedure, the implanted pump, and the use of baclofen intrathecal. In the event of overdose and 2) proper care of the pump and insertion site.

### Inflammatory mass at the tip of implanted catheter with baclofen intrathecal

Cases of inflammatory mass at the tip of the implanted catheter have been reported in patients with baclofen intrathecal administration. These reports include cases in which the inflammatory mass is decreased (therapeutic response) symptoms, spasticity, symptoms, pain response to escalating doses, or frequent or large dosage increases. It is known that inflammatory mass at intrathecal catheter tip may cause a life-threatening neurological emergency. Clinical monitor patients for baclofen intrathecal therapy carefully for any new neurological signs or symptoms. In patients with new neurological signs or symptoms, consider the possibility of an inflammatory mass and consider prompt diagnostic evaluation. Signs and symptoms of inflammatory mass are similar to the symptoms experienced with baclofen intrathecal overdose. Prompt diagnostic evaluation and imaging procedures may be appropriate to confirm or rule-out inflammatory mass. Inflammatory masses have also been reported in patients without baclofen intrathecal administration. Inflammatory masses, including spasticity. Diagnosis and management of inflammatory mass in these patients should take into consideration the pharmacology of the drugs in addition to Baclofen injection.

### Seizures

The onset of seizures or worsening of a pre-existing seizures has been reported in patients treated with Baclofen injection. Signs of seizures should be monitored during treatment with Baclofen injection.

## Abrupt Drug Withdrawal

Abrupt withdrawal of baclofen intrathecal, regardless of the cause, may precipitate a drastic that include high fever, altered mental status, exaggerated rebound spasticity, and muscle rigidity. Life-threatening complications have been reported in patients.

Prevention of abrupt discontinuation of Baclofen injection requires careful attention to proper programming and monitoring of the infusion system, refill scheduling and procedures, and the patient's medical condition. Abrupt withdrawal can result from the interruptions of medicine scheduled refill visits and should be calculated on the early symptoms of Baclofen injection withdrawal, which may include pain, muscle spasms, paresthesia, and/or CNS reactions. Symptoms of withdrawal are similar, communication difficulties, history of withdrawal symptoms from oral baclofen or Baclofen injection, and/or CNS reactions. Prompt diagnosis and appropriate treatment are essential. Consult pump manufacturer's literature for information on the appropriate use and care of these devices.

## Hypersensitivity to Baclofen

Hypersensitivity to baclofen has been reported with the patient's response to a bolus intrathecal injection of Baclofen injection has been properly evaluated and found to be clinically safe and effective.

Following surgical implantation of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

Whenever the dosing rate of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

It is mandatory that the patient and all those involved in the care of the patient receive adequate information regarding the risks of the implantation procedure, the implanted pump, and the use of baclofen intrathecal. In the event of overdose and 2) proper care of the pump and insertion site.

### Inflammatory mass at the tip of implanted catheter with baclofen intrathecal

Cases of inflammatory mass at the tip of the implanted catheter have been reported in patients with baclofen intrathecal administration. These reports include cases in which the inflammatory mass is decreased (therapeutic response) symptoms, spasticity, symptoms, pain response to escalating doses, or frequent or large dosage increases. It is known that inflammatory mass at intrathecal catheter tip may cause a life-threatening neurological emergency. Clinical monitor patients for baclofen intrathecal therapy carefully for any new neurological signs or symptoms. In patients with new neurological signs or symptoms, consider the possibility of an inflammatory mass and consider prompt diagnostic evaluation. Signs and symptoms of inflammatory mass are similar to the symptoms experienced with baclofen intrathecal overdose. Prompt diagnostic evaluation and imaging procedures may be appropriate to confirm or rule-out inflammatory mass. Inflammatory masses have also been reported in patients without baclofen intrathecal administration. Inflammatory masses, including spasticity. Diagnosis and management of inflammatory mass in these patients should take into consideration the pharmacology of the drugs in addition to Baclofen injection.

### Bradycardia

Bradycardia has been reported in patients treated with Baclofen injection. Signs of scoliosis should be monitored during treatment with Baclofen injection.

## WARNING

Because of the possibility of potential life-threatening CNS depression, cardiovascular collapse and/or respiratory failure, Baclofen injection should be administered only by experienced physicians.

Specific instructions for programming and/or refilling the implantable pump are given by the pump manufacturers and must be strictly adhered to. Consult pump manufacturer's literature for information on the appropriate use and care of these devices.

Baclofen injection should be administered only by trained personnel and the administration of dosage following pump implantation, these procedures must be performed in a medically supervised and adequately equipped environment (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

### Neuromotor equipment should be available.

Baclofen injection should be administered with caution and under the supervision and addition, have been reported in some patients with severe spasticity, and in patients, these reports include cases of death, may interfere with an assessment of the patient's response to bolus intrathecal baclofen.

Careful monitoring of respiratory and cardiovascular functions is essential during initial bolus administration (screening phase), particularly in patients with severe spasticity of spinal cord origin.

Following surgical implantation of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

Whenever the dosing rate of the pump, particularly during the initial phase of pump use, the patient should be monitored closely for signs of CNS depression, respiratory failure, or cardiac collapse.

It is mandatory that the patient and all those involved in the care of the patient receive adequate information regarding the risks of the implantation procedure, the implanted pump, and the use of baclofen intrathecal. In the event of overdose and 2) proper care of the pump and insertion site.

### Inflammatory mass at the tip of implanted catheter with baclofen intrathecal

Cases of inflammatory mass at the tip of the implanted catheter have been reported in patients with baclofen intrathecal administration. These reports include cases in which the inflammatory mass is decreased (therapeutic response) symptoms, spasticity, symptoms, pain response to escalating doses, or frequent or large dosage increases. It is known that inflammatory mass at intrathecal catheter tip may cause a life-threatening neurological emergency. Clinical monitor patients for baclofen intrathecal therapy carefully for any new neurological signs or symptoms. In patients with new neurological signs or symptoms, consider the possibility of an inflammatory mass and consider prompt diagnostic evaluation. Signs and symptoms of inflammatory mass are similar to the symptoms experienced with baclofen intrathecal overdose. Prompt diagnostic evaluation and imaging procedures may be appropriate to confirm or rule-out inflammatory mass. Inflammatory masses have also been reported in patients without baclofen intrathecal administration. Inflammatory masses, including spasticity. Diagnosis and management of inflammatory mass in these patients should take into consideration the pharmacology of the drugs in addition to Baclofen injection.

## PRECAUTIONS

### Drug: withdrawal reactions including irritability, high-pitched crying, tremor, hyperkinesia, excessive sucking, disordered sleep, hyperthermia, vomiting, and peripheral convulsions have been reported in infants born to mothers who have been treated with baclofen with risk of intrauterine exposure to baclofen should be carefully monitored for the development of signs consistent with withdrawal. Infants born to mothers who have been treated with non-pharmacologic measures should be considered the sedatives, minimizing sensory or environmental stimulation, maintaining adequate nutrition, and decreasing the frequency of feeds. Initiation of pharmacotherapy may be considered in neonates with moderate to severe signs of withdrawal. Consult pump manufacturer's literature for information on the appropriate use and care of these devices.

## Screening

Patients should be infection free prior to the screening trial with Baclofen injection. Patients should be free of any active infection, may interfere with an assessment of the patient's response to bolus intrathecal baclofen.

Careful monitoring of respiratory and cardiovascular functions is essential during initial bolus administration (screening phase), particularly in patients with severe spasticity of spinal cord origin.

Elderly patients may be more susceptible to the side effects of oral baclofen in the direction dosage and thus may also apply to intrathecal baclofen.

## Pediatrics

The safety and efficacy of baclofen intrathecal has not been studied in pediatric patients. Use in children should be based on careful consideration of the potential benefits and risks.

## Pregnant Women:

There are no adequate and well-controlled studies of baclofen intrathecal in pregnant women. Baclofen intrathecal has been reported in pregnant women. Use in pregnant women should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. Pregnancy monitoring reports on mothers who used baclofen intrathecal during pregnancy. Use in pregnant women should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. Pregnancy monitoring resulted in low birth weights according to what would be expected for gestational age. Use in pregnant women should be based on careful dosing pregnancy and the potential benefits to the mother outweigh the potential risk to the fetus.

Infants exposed to baclofen through maternal oral dosing during pregnancy are at risk of experiencing baclofen withdrawal at birth. Infants born to mothers who have been treated with baclofen at dosage appearance of withdrawal symptoms in this population.

## Nursing Women:

Oral baclofen at therapeutic doses passes into breast milk. Baclofen injection should not be used in nursing women unless the potential benefit outweighs the risk.

## Patients with Special Diseases and Conditions

Patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, or other degenerative disorders of the central nervous system.

Patients suffering from psychotic disorders, schizophrenia, schizoaffective disorder, or Parkinson's disease should be treated cautiously with Baclofen injection and kept under careful surveillance.

## Drug Interactions

Concomitant use of oral baclofen and meperidine, alcohol, or other CNS depressants may result in additive or potentiated effects.

Baclofen injection should be used with caution in patients with a history of autonomic dysreflexia. The presence of neuroplasty scleral or abrupt withdrawal of Baclofen injection may cause an autonomic dysreflexia crisis.

Baclofen injection should be used with caution in patients with cardiovascular or respiratory insufficiency as these conditions may be exacerbated by baclofen.

Interaction of intrathecal baclofen with antidepressants, CNS related medicines, and other medicines. Other listed events include stupor, coma, and respiratory depression. Baclofen injection should be used with caution in patients with a history of psychiatric illness, history of epilepsy, alcohol, or other medicines, and respiratory depression.

## Alcohol and Other Consumption Affecting CNS

The central nervous system depressant effects of alcohol and other medicines such as CNS depressants, tricyclic antidepressants, tranquilizers, benzodiazepines, antihistamines, may be additive to the effects of Baclofen injection. Increased sedation may occur when Baclofen injection is used in combination with medicines affecting CNS depression. Including other muscle relaxants such as tizanidine, synthetic opioids, hypnotics, anesthetics, or alcohol may cause additive CNS depression. Cases of respiratory depression, coma, and death have been reported in patients with severe spasticity of spinal cord origin, especially in patients with cardiovascular functions or essential, especially in patients with cardiopulmonary diseases and respiratory muscle weakness.

## Tricyclic Antidepressants

### Pr BACLOFÈNE INJECTABLE

0,05 mg/mL, 0,5 mg/mL et 2 mg/mL

Pour injection intrathécale et perfusion intrathécale seulement.

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antispasmodique

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le mode d'action précis de baclofène comme antispasmodique n'est pas entièrement compris. Le baclofène inhibe à la fois les réflexes monosynaptiques et polysynaptiques au niveau médullaire, peut-être en diminuant le relâchement des neurotransmetteurs excitateurs des terminaisons primaires afférentes. Des actions au niveau des sites supra-médullaires pourraient également contribuer à son effet clinique. Le baclofène est une substance analogue au neurotransmetteur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), pouvant agir sur la stimulation d'un sous-type de récepteurs, les récepteurs $GABA_B$.

On a démontré que le baclofène exerce un effet dépresseur général sur le système nerveux central (SNC) comme en témoigne l'apparition de sédation avec tolérance, de somnolence, d'ataxie et de dépression respiratoire et cardiovasculaire. Le baclofène exerce également un effet inhibiteur (proportionnel à la dose administrée) sur la fonction érectile, par intermédiaire d'une stimulation des récepteurs $GABA_B$.

Dans les atteintes neurologiques qui s'accompagnent de spasmes de la musculature squelettique, baclofène intrathécal peut avoir une action bénéfique sur les contractions musculaires réflexes, les spasmes douloureux, les automatismes, l'hyperréflexie, le trismus et le clonus. La transmission neuromusculaire n'est pas affectée par le baclofène. Le baclofène peut aussi atténuer la douleur associée à la spasticité.

**Pharmacodynamie de baclofène intrathécal**

**Bolus intrathécal**

Le médicament commence généralement à exercer son effet une demi-heure à une heure après l'administration en bolus d'une dose intrathécale. L'effet antispasmodique maximal se manifeste environ 4 heures après l'administration et peut durer entre 4 et 8 heures. Le début d'action, la réponse maximale et la durée d'action varient d'une personne à l'autre selon la dose administrée et la gravité des symptômes.

**Perfusion intrathécale continue**

L'action antispasmodique se manifeste dans les 6 à 8 heures qui suivent le début de l'administration de la perfusion continue; elle atteint son efficacité maximale dans les 24 à 48 heures.

**Pharmacocinétique de baclofène intrathécal**

Après l'administration de baclofène intrathécal, la concentration de baclofène dans le liquide céphalorachidien (LCR) est environ 100 fois plus élevée que celle qu'on observe après l'administration par voie orale.

En raison d'une faible circulation du LCR et du gradient de concentration du baclofène entre le LCR lombaire et le LCR des citernes sous-arachnoïdiennes, on doit interpréter les paramètres pharmacocinétiques décrits ci-dessous en fonction d'une grande variabilité inter-individuelle et intra-individuelle.

La clairance de baclofène intrathécal, calculée à partir d'études où le médicament était administré en bolus intrathécal ou en perfusion continue, se rapproche de la vitesse de renouvellement du LCR, suggérant ainsi que le médicament est éliminé par le renouvellement normal du LCR. La perfusion directe dans l'espace sous-arachnoïdien médullaire permet d'éviter le processus d'absorption et met le médicament en contact avec les récepteurs de la corne postérieure de la moelle épinière.

**Bolus intrathécal**

Après une injection lombaire en bolus de 50 ou 100 mcg de baclofène intrathécal à 7 patients, la demi-vie d'élimination moyenne du médicament dans le LCR était de 1,51 heure durant les 4 premières heures et la clairance moyenne dans le LCR, d'environ 30 mL/heure. Après une injection intrathécale unique en bolus ou une perfusion à court terme, le volume de distribution dans le compartiment intrathécal, calculé à partir des taux dans le LCR, varie entre 22 et 157 mL.

**Perfusion continue**

Une étude menée chez 10 patients laisse entendre que, dans le cas d'une perfusion continue de baclofène intrathécal, la clairance moyenne du médicament dans le LCR est d'environ 30 mL/h.

L'administration de doses quotidiennes de 50 à 1200 mcg en perfusion intrathécale continue produit des concentrations de baclofène dans le LCR lombaire pouvant aller de 130 à 1240 ng/mL à l'état d'équilibre. D'après la demi-vie mesurée dans le LCR, les concentrations à l'état d'équilibre dans le LCR sont atteintes dans l'espace de 1 à 2 jours. Au cours de la perfusion intrathécale, les concentrations plasmatiques ne dépassent pas 5 ng/mL.

Le peu de données pharmacocinétiques disponibles semblent indiquer que, lors d'une perfusion intrathécale continue de baclofène, le gradient de concentration de baclofène entre le LCR lombaire et le LCR des citernes sous-arachnoïdiennes est d'environ 4:1. Cette valeur est établie à partir d'un échantillonnage du LCR en effectuant simultanément une ponction dans le LCR lombaire et dans le LCR des citernes sous-arachnoïdiennes, durant la perfusion continue de baclofène au niveau lombaire à des doses produisant une efficacité thérapeutique. On a remarqué une importante variabilité entre les patients. Ce gradient laisse entendre qu'on peut soulager la spasticité des membres inférieurs sans trop influencer les membres supérieurs et en produisant moins d'effets indésirables cérébraux liés à l'action diminuée du médicament sur le cerveau.

Populations particulières

*Personnes âgées*

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les patients âgés après l'administration de baclofène intrathécal. Lorsqu'une dose unique de la préparation orale est administrée, les données semblent indiquer que l'absorption et l'élimination s'effectuent plus lentement et que la demi-vie d'élimination est légèrement plus longue chez les patients âgés que chez les jeunes adultes, mais que l'exposition générale est similaire.

*Insuffisance hépatique*

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique après l'administration de baclofène intrathécal. Cependant, comme le foie ne joue pas de rôle majeur dans le devenir du baclofène, il est peu probable que la pharmacocinétique de celui-ci soit modifiée de façon importante sur le plan clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

*Insuffisance rénale*

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale après l'administration de baclofène intrathécal. Comme le baclofène est surtout éliminé tel quel par les reins, l'accumulation du médicament sous forme inchangée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne peut être exclue. Des manifestations neurologiques graves ont été signalées chez des patients atteints d'insuffisance rénale qui avaient pris le baclofène par voie orale; Baclofène injectable doit donc être administré avec une attention et des précautions particulières chez ces patients (voir **PRÉCAUTIONS**, Insuffisance rénale).

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Baclofène injectable est indiqué dans le traitement des patients atteints de spasticité grave due à des lésions de la moelle épinière ou à la sclérose en plaques et ne répondant pas au baclofène administré par voie orale, ou chez lesquels des doses orales efficaces de baclofène provoquent des effets indésirables inacceptables.

Le traitement avec Baclofène injectable peut être envisagé comme solution de rechange aux interventions neurochirurgicales destructrices.

Avant l'implantation du système d'administration pour le traitement prolongé par perfusion intrathécale, les patients doivent répondre favorablement à Baclofène injectable durant l'épreuve de sélection (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le baclofène intrathécal a été administré à des patients atteints d'une spasticité autre d'origine cérébrale résultant, par exemple, d'une encéphalopathie hypoxique, d'un traumatisme crânien ou d'un accident vasculaire cérébral, quoique l'expérience clinique soit limitée à ce sujet.

## CONTRE-INDICATIONS

Antécédents connus ou soupçonnés d'hypersensibilité au baclofène ou à l'un des excipients.

**Ne pas administrer Baclofène injectable par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou épidurale.**

## MISES EN GARDE

En raison des risques qui peuvent mettre la vie du malade en danger, comme une dépression du SNC, un collapsus cardiovasculaire et/ou une insuffisance respiratoire, il est essentiel que les médecins reçoivent la formation nécessaire sur le traitement par perfusion intrathécale.

Les directives de programmation et de remplissage des pompes implantées sont fournies par le fabricant et il faut les suivre à la lettre. Consulter également les notices du fabricant en matière d'utilisation et d'entretien.

En raison des risques que comportent l'épreuve de sélection et l'ajustement posologique qui suit l'implantation de la pompe, ces procédures ne devront se faire que sous surveillance médicale, dans un centre équipé à cet effet (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Prévoir du matériel de réanimation sur place.**

La pompe ne devrait pas être implantée avant d'avoir bien évalué la réponse du patient à l'injection en bolus de Baclofène injectable et d'avoir établi l'efficacité et l'innocuité de cette dernière.

Après l'implantation chirurgicale de la pompe, surtout durant la phase initiale de fonctionnement, le patient doit être suivi de près jusqu'à ce que l'on ait acquis la certitude que sa réponse à la perfusion est acceptable et raisonnablement stable.

Quand on procède à un ajustement de la concentration de Baclofène injectable dans le réservoir ou du débit de la pompe, ou des deux, une surveillance étroite du patient s'impose jusqu'à ce qu'on ait la certitude que sa réponse à la perfusion est acceptable et raisonnablement stable.

Il est impératif que le patient et tous ceux qui le soignent soient bien informés des risques liés à l'administration de Baclofène injectable. Tout le personnel médical et le personnel de soins devraient être au courant : 1) des signes et symptômes du surdosage, 2) de la marche à suivre en cas de surdosage et 3) du soin à domicile de la pompe et du site d'insertion.

**Masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter implanté pour le traitement par baclofène intrathécal**

On a fait état de cas de masse inflammatoire à l'extrémité du cathéter implanté chez des patients recevant baclofène intrathécal en monothérapie. Le symptôme le plus fréquent associé à ces masses est une diminution de la réponse thérapeutique (aggravation de la spasticité, réapparition d'une spasticité pourtant bien maîtrisée, symptômes de sevrage, piètre réponse à des doses croissantes ou à de fréquentes ou importantes augmentations de la dose). On sait qu'une masse inflammatoire à l'extrémité d'un cathéter intrathécal peut se traduire par de la douleur et une atteinte neurologique grave. Les cliniciens doivent donc surveiller attentivement les patients recevant un traitement par baclofène intrathécal à l'affût de tout nouveau signe ou symptôme neurologique. Chez les patients qui présentent de nouveaux signes ou symptômes évoquant une masse inflammatoire, il faut envisager une consultation en neurochirurgie, étant donné qu'un grand nombre des symptômes d'une masse inflammatoire sont semblables à ceux qu'affichent les patients atteints d'une grave spasticité résultant de leur maladie. Il peut être indiqué d'avoir recours à une technique d'imagerie diagnostique pour confirmer ou exclure une masse inflammatoire. On a également observé des cas de masse inflammatoire chez des patients recevant des composés ou des mélanges pharmaceutiques, y compris des opiacés. Chez ces patients, on doit tenir compte de la pharmacologie des médicaments pris en concomitance avec Baclofène injectable pour poser un diagnostic de masse inflammatoire et en assurer la prise en charge.

**Scoliose**

On a noté l'apparition ou l'accentuation d'une scoliose chez les patients recevant baclofène intrathécal. Il faut demeurer à l'affût de tout signe de scoliose durant le traitement.

Arrêt subit du traitement

> Quelle qu'en soit la raison, l'arrêt soudain du traitement par baclofène intrathécal a entraîné des séquelles incluant une forte fièvre, une altération de l'état mental, une spasticité de rebond exagérée et une rigidité musculaire qui, dans de rares cas, ont évolué jusqu'à la rhabdomyolyse, à la défaillance de multiples organes ou systèmes et à la mort.
>
> La prévention d'un arrêt brusque du traitement par Baclofène injectable exige que l'on porte un soin minutieux à la programmation et à la surveillance du système de perfusion, aux modalités et à l'horaire de recharge de la pompe et aux signaux d'alarme de la pompe. Les patients et les prestataires de soins doivent être informés de l'importance de respecter les visites prévues pour la recharge de la pompe, et renseignés sur les premiers symptômes de sevrage de Baclofène injectable. Une attention particulière devrait être donnée aux patients qui présentent des risques évidents (p. ex., lésions de la moelle épinière à T-6 ou plus haut, difficultés de communication ou antécédents de symptômes de sevrage au baclofène oral ou à Baclofène injectable. Pour de l'information additionnelle destinée au clinicien et au patient au sujet de la pompe implantable, veuillez consulter le manuel du fabricant (voir **MISES EN GARDE**).

Au cours des 9 premières années de pharmacovigilance (post-marketing), 27 cas de sevrage lié dans le temps à l'arrêt du traitement par baclofène intrathécal ont été signalés; 6 patients sont décédés. Dans la plupart des cas, les symptômes de sevrage sont apparus de quelques heures à quelques jours suivant l'interruption du traitement par baclofène intrathécal. Les raisons les plus fréquentes d'une interruption soudaine du traitement par baclofène intrathécal incluaient un mauvais fonctionnement du cathéter (en particulier un débranchement), un volume insuffisant dans le réservoir de la pompe, et une batterie déchargée; une erreur humaine s'est révélée un facteur composant ou causal dans certains cas.

Tous les patients qui reçoivent un traitement par baclofène intrathécal sont à risque d'éprouver des symptômes de sevrage qui, au début, peuvent comprendre le retour à la spasticité de départ, le prurit, l'hypotension, la paresthésie et le priapisme (érections prolongées et potentiellement douloureuses nécessitant des soins médicaux immédiats). Certaines caractéristiques cliniques du syndrome avancé de sevrage de baclofène intrathécal peuvent ressembler à la dysréflexie végétative, à une infection (septicémie), à une hyperthermie maligne, au syndrome malin des neuroleptiques, ou à d'autres affections associées à un hypermétabolisme ou à une rhabdomyolyse disséminée.

Un diagnostic rapide et précis ainsi qu'un traitement au service des urgences ou des soins intensifs comptent pour beaucoup dans la prévention des effets systémiques et neurologiques potentiellement mortels du sevrage de baclofène intrathécal. Le traitement suggéré pour le sevrage de Baclofène injectable consiste à réinstaurer le traitement par Baclofène injectable à une dose proche ou identique à la dose administrée avant l'arrêt du traitement. Toutefois, si la reprise du traitement intrathécal est retardée, l'administration de médicaments stimulant l'action des récepteurs GABA tels que le baclofène oral, ou les benzodiazépines administrées par voie orale, entérale ou intraveineuse peuvent prévenir des réactions potentiellement mortelles. On ne peut se fier au baclofène oral seul pour freiner la progression des effets du sevrage de baclofène intrathécal.

Des convulsions ont été signalées durant une surdose ainsi que lors du sevrage de baclofène intrathécal de même que chez des patients prenant des doses thérapeutiques de baclofène intrathécal en traitement d'entretien.

Il faut, en cas d'arrêt du traitement, réduire progressivement la dose (sur une période d'une semaine ou deux), sauf s'il s'agit d'une réaction indésirable importante ou d'une urgence liée à un surdosage.

Interruption chez le nouveau-né :

Des réactions de sevrage, y compris de l'irritabilité, des pleurs aigus, des tremblements, une hypertonicité, une tétée excessive, des troubles du sommeil, une hyperthermie, des tachetures et des convulsions postnatales, ont été signalées chez des nouveau-nés ayant été exposés dans l'utérus à baclofène pris oralement. Les nouveau-nés qui présentent un risque d'exposition intra-utérine à baclofène doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler l'apparition de signes évocateurs d'un sevrage. En présence de manifestations cliniques de sevrage, des mesures non pharmacologiques doivent être envisagées (par exemple, réduction au minimum des stimulations sensorielles et environnementales, maintien d'une température stable, augmentation de la fréquence des boires. On peut envisager d'amorcer une pharmacothérapie chez les nouveau-nés qui présentent des signes modérés à graves de sevrage afin de prévenir les complications (voir **PRÉCAUTIONS**, Femmes enceintes).

## PRÉCAUTIONS

Épreuve de sélection

Avant de procéder à l'épreuve de sélection du traitement par Baclofène injectable (baclofène injectable), le patient ne doit être porteur d'aucune infection parce que la présence d'une infection générale pourrait entraver l'évaluation de la réponse à l'administration en bolus de baclofène intrathécal.

Une surveillance étroite des fonctions respiratoire et cardiovasculaire s'impose durant cette phase initiale d'administration de doses-test (phase de l'épreuve de sélection), surtout chez les patients atteints d'une maladie cardio-pulmonaire ou d'une faiblesse des muscles respiratoires, ainsi que chez les patients recevant en concomitance des préparations de type benzodiazépine ou des opiacés, parce que le risque de dépression respiratoire est accru dans ces cas-là.

Implantation de la pompe

Avant l'implantation chirurgicale de la pompe, le patient ne doit être porteur d'aucune infection, car le risque de complications postopératoires s'en trouverait accru. En outre, une infection générale pourrait rendre l'ajustement posologique plus difficile.

Surveillance du patient

Après l'implantation chirurgicale de la pompe, surtout en début d'utilisation et chaque fois qu'il faut ajuster le débit de la pompe ou la concentration de baclofène dans le réservoir, ou les deux, une surveillance étroite du patient s'impose jusqu'à ce qu'on ait la certitude que la réponse du patient à la perfusion soit stable et acceptable.

Ajustement posologique

Chez la plupart des patients, il est nécessaire d'augmenter progressivement la dose pour maintenir l'efficacité du médicament. Le besoin soudain d'une augmentation importante de la dose indique généralement une anomalie au niveau du cathéter (pli ou délogement).

Remplissage du réservoir

Le remplissage du réservoir doit être effectué selon les directives du fabricant, par du personnel parfaitement qualifié et compétent. L'intervalle entre les remplissages devra être calculé avec soin afin d'éviter un épuisement du médicament dans le réservoir, ce qui entraînerait une recrudescence de la spasticité et, selon toute vraisemblance, des symptômes de sevrage. L'intervalle entre les remplissages varie entre un et trois mois, selon le débit de la pompe et la posologie quotidienne individuelle requise.

Le remplissage nécessite des conditions d'asepsie rigoureuses pour éviter la contamination microbienne et les infections graves. Une période d'observation adaptée à la situation clinique devra suivre chaque remplissage ou chaque manipulation du réservoir contenant le médicament.

Une extrême prudence s'impose lorsqu'on remplit une pompe implantée dotée d'un port d'injection donnant accès direct au cathéter intrathécal, car l'injection directe dans le cathéter risque d'entraîner un surdosage pouvant mettre la vie du patient en danger.

Pour prévenir une faiblesse excessive ou une chute, utiliser Baclofène injectable avec prudence dans les cas où la spasticité est nécessaire pour maintenir une position debout ou un équilibre durant la marche, ou lorsque la spasticité est nécessaire au maintien fonctionnel.

Le fait de maintenir un certain tonus musculaire et de permettre des spasmes occasionnels peut s'avérer utile si l'on veut favoriser la fonction circulatoire et prévenir, dans la mesure du possible, la formation de thromboses veineuses profondes.

Il faut essayer d'interrompre l'emploi concomitant d'antispasmodiques par voie orale pour éviter un surdosage éventuel ou des interactions médicamenteuses, et ce, avant d'instaurer la perfusion de baclofène. Ici encore, une surveillance médicale étroite s'impose. Il faut toutefois éviter une réduction soudaine ou un arrêt subit de l'administration des autres antispasmodiques pendant un traitement de longue durée avec le baclofène intrathécal.

Conduite automobile et utilisation de machinerie :

Des effets dépresseurs sur le système nerveux central (SNC), tels que la somnolence et la sédation, ont été rapportés chez certains patients recevant du baclofène intrathécal. Les autres manifestations comprennent l'ataxie, les hallucinations, la diplopie et les symptômes de sevrage (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). On doit informer les patients au sujet de la conduite automobile et de l'utilisation de machinerie dangereuse, de même que des activités pouvant être périlleuses en raison d'une diminution de la vigilance. Il faut également avertir les patients que les effets du baclofène sur le SNC peuvent s'ajouter à ceux de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

Personnes âgées :

Les patients âgés sont toutefois plus susceptibles de présenter des effets indésirables durant la phase d'ajustement posologique du baclofène administré par voie orale, ce qui pourrait également s'appliquer au baclofène intrathécal.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de baclofène intrathécal n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'emploi de ce produit chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandé à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques.

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur baclofène intrathécal chez la femme enceinte. Le baclofène intrathécal a été décelé dans le plasma maternel (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**) et on sait qu'il traverse la barrière placentaire (voir **TOXICOLOGIE**). Selon des rapports de pharmacovigilance sur des mères ayant utilisé baclofène intrathécal durant leur grossesse, on a constaté un taux plus élevé que prévu d'accouchements avant terme et par césarienne. En outre, ces naissances avant terme se sont traduites par un faible poids à la naissance par rapport au poids prévu selon l'âge de la grossesse. Par conséquent, on ne doit pas avoir recours à Baclofène injectable durant la grossesse à moins que les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé.

Les nourrissons de mères ayant pris baclofène par voie orale durant la grossesse et ayant donc été exposés à ce médicament risquent de présenter à la naissance des symptômes de sevrage du baclofène; la reconnaissance de cet état peut porter à confusion en raison de l'apparition tardive des symptômes de sevrage dans cette population. On a signalé un cas de réaction de sevrage soupçonnée (convulsions généralisées) chez un nourrisson âgé de 1 semaine dont la mère avait pris du baclofène par voie orale durant la grossesse. Les convulsions, qui étaient réfractaires aux différents anticonvulsivants, ont cessé 30 minutes après que l'on ait administré du baclofène au nourrisson.

Femmes qui allaitent :

Administré par voie orale, aux doses thérapeutiques, le baclofène passe dans le lait maternel. On ne doit pas utiliser Baclofène injectable chez la mère qui allaite à moins que les bienfaits l'emportent sur les risques.

Patients atteints de maladies ou d'états particuliers :

En cas de circulation anormale du LCR, la diffusion du médicament et donc, la distribution de l'activité antispasmodique, pourraient être inadéquates.

L'administration de Baclofène injectable à des patients atteints de troubles psychotiques, de schizophrénie, d'états confusionnels ou de la maladie de Parkinson devra se faire avec prudence. Ces patients devront être soumis à une surveillance étroite puisqu'on a remarqué que leur état pouvait être exacerbé par l'administration orale de baclofène.

Les patients épileptiques devront faire l'objet d'une attention toute particulière, car des crises se sont produites lors d'un surdosage ou de l'arrêt du traitement par baclofène intrathécal. Cela s'est également produit durant le traitement d'entretien, lorsque baclofène intrathécal était administré aux doses thérapeutiques.

On doit également administrer Baclofène injectable avec prudence aux patients ayant des antécédents de dysréflexie autonome, car une stimulation nociceptive ou l'arrêt subit du traitement pourraient provoquer un tel état.

Administrer avec prudence Baclofène injectable aux patients atteints d'une insuffisance cérébrovasculaire ou respiratoire, car le baclofène peut aggraver de telles affections.

Il est peu probable que le baclofène intrathécal ait une influence sur les maladies sous-jacentes non liées au SNC, car la biodisponibilité systémique du médicament après l'administration intrathécale est nettement moindre que si le médicament était administré par voie orale. Des observations faites lors du traitement au baclofène administré par voie orale incitent toutefois à la prudence dans les cas suivants: antécédents d'ulcère gastroduodénal, hypertonie sphinctérienne préexistante, insuffisance hépatique.

*Insuffisance rénale :*

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale recevant baclofène intrathécal. Après l'administration de baclofène par voie orale, on a signalé de graves manifestations neurologiques dont des manifestations cliniques d'encéphalopathie toxique (p. ex., somnolence, altération de la conscience et coma) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Il faut user de prudence lorsqu'on administre baclofène intrathécal à des patients atteints d'insuffisance rénale parce que le baclofène est surtout excrété tel quel par les reins. Les patients souffrant d'insuffisance rénale grave doivent être traités avec le plus grand soin, car ils sont généralement plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments. Il faut surveiller de près les patients atteints d'insuffisance rénale grave afin de déceler rapidement tout signe ou symptôme d'intoxication par le baclofène (voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

*Insuffisance hépatique :*

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique recevant baclofène intrathécal. Comme le baclofène ne subit pas de métabolisme hépatique, il est peu probable que son comportement pharmacocinétique soit altéré de façon importante sur le plan clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Cela dit, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave doivent être traités avec prudence, puisqu'ils sont généralement plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments.

Dans de rares cas, des taux sériques élevés d'ASAT, de phosphatases alcalines et de glucose ont été signalés chez des patients ayant pris le baclofène par voie orale.

Interactions médicamenteuses

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'emploi de baclofène intrathécal en association avec des médicaments systémiques pour pouvoir anticiper des interactions médicamenteuses précises, bien qu'on laisse entendre que la faible exposition générale suivant l'administration intrathécale du produit puisse réduire le risque d'interactions pharmacocinétiques (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-médicament

*Lévodopa/inhibiteur de la dopa-décarboxylase (DDC) (carbidopa)*

L'emploi concomitant de baclofène par voie orale et de lévodopa (seule ou en association avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, la carbidopa) s'est soldé par un risque accru d'effets indésirables tels que des hallucinations visuelles, un état confusionnel, des céphalées et des nausées. L'aggravation des symptômes parkinsoniens a également été signalée. Par conséquent, on peut s'attendre à une interaction semblable avec baclofène intrathécal.

*Anesthésiques*

L'usage concomitant de baclofène administré par voie intrathécale et d'anesthésiques généraux (p. ex., fentanyl, propofol) peut accroître le risque des troubles cardiaques et de convulsions. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre un anesthésique à un patient recevant baclofène intrathécal.

*Morphine*

L'emploi concomitant de morphine et de baclofène intrathécal a causé de l'hypotension chez un patient. On ne peut exclure le risque que cette association cause de la dyspnée ou d'autres symptômes sur le SNC.

L'administration concomitante de baclofène intrathécal et d'autres agents ayant la même voie d'administration n'a pas fait l'objet d'étude et l'innocuité d'une telle association n'est pas connue.

*Alcool et autres composés affectant le SNC*

L'effet dépresseur que l'alcool et d'autres agents exercent sur le SNC (p. ex., analgésiques, neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques) peut venir s'ajouter aux effets de Baclofène injectable. La sédation peut être augmentée lorsque Baclofène injectable est pris en concomitance avec d'autres médicaments causant une dépression du SNC, y compris d'autres relaxants musculaires (telle la tizanidine), des opiacés synthétiques, des hypnotiques, des anxiolytiques ou de l'alcool (voir **PRÉCAUTIONS**, Conduite automobile et utilisation de machinerie). Le risque de dépression respiratoire est également accru. Il est essentiel d'exercer une surveillance étroite des fonctions respiratoires et cardiovasculaire, en particulier chez les patients qui sont atteints d'une maladie cardiopulmonaire et d'une faiblesse des muscles respiratoires.

*Antidépresseurs tricycliques*

Le traitement concomitant de baclofène par voie orale et d'antidépresseurs tricycliques peut accroître l'effet de baclofène et entraîner par ce fait une hypotonie musculaire marquée. Elle peut en outre provoquer de la sédation et de la somnolence et potentialiser les effets de baclofène, donnant lieu à une hypotonie musculaire marquée. La prudence s'impose donc lorsqu'on administre une telle association avec Baclofène injectable.

*Lithium*

L'administration concomitante par voie orale de baclofène et de lithium a donné lieu à une aggravation des symptômes hyperkinétiques. La prudence s'impose lorsque Baclofène injectable est administré en concomitance avec le lithium.

*Antihypertenseurs*

Puisqu'il est fort probable que l'association de baclofène par voie orale et d'antihypertenseurs entraîne une augmentation de l'effet antihypertenseur, on recommande de mesurer la tension artérielle et, si nécessaire, d'ajuster la posologie de l'antihypertenseur en conséquence.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On a remarqué que le baclofène avait des effets dépresseurs généraux sur le SNC, provoquant la sédation, la somnolence, l'affaiblissement des fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables le plus couramment signalées avec la prise de baclofène intrathécal ont été la somnolence, la faiblesse des membres inférieurs, les étourdissements et les convulsions.

Les réactions indésirables au médicament d'après les essais cliniques sont énumérées dans le tableau ci-après en fonction du système de classement MedDRA. Selon chaque classe d'organe, les réactions indésirables au médicament sont classées d'après leur fréquence, la plus fréquente figurant en premier. Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables au médicament sont présentées en ordre décroissant de gravité. En outre, on donne pour chaque réaction indésirable la catégorie de fréquence correspondante selon le système CIOMS III : très fréquentes (≥1/10); fréquentes (≥1/100, <1/10); peu fréquentes (≥1/1,000, <1/100); rares (≥1/10,000, <1/1,000); très rares (<1/10,000), y compris les rapports isolés.

Des réactions indésirables imputables au système d'administration (p. ex., masse à l'extrémité du cathéter, délogement du cathéter avec possibilité de complications, infection au niveau de la cavité sous-cutanée, méningite, surdosage dû à une mauvaise manipulation du système.) ont été rapportées. Dans certains cas, un lien de cause à effet avec le baclofène ne peut être exclu (voir **MISES EN GARDE**). Celles-ci viennent s'ajouter à celles énumérées ci-dessus. Dans un cas de mortalité infantile (le lien avec le baclofène étant incertain), on a observé des signes d'inflammation dans la corne postérieure de la moelle et d'arachnoïdite à proximité de l'extrémité du cathéter. Les mêmes observations ont été faites chez des chiens : inflammation chronique liée à la présence d'un corps étranger (le cathéter), quelle que soit la concentration de baclofène administrée.

**Incidence des réactions indésirables les plus fréquentes**
**Études cliniques réalisées aux États-Unis**

| Réaction indésirable | Nombre de patients ayant signalé l'événement (%) | | |
|---|---|---|---|
| | Épreuve de sélection (N = 244) | Ajustement posologique (N = 214) | Traitement d'entretien (N = 214) |
| Somnolence | 13 (5,3 %) | 11 (5,1 %) | 18 (8,4 %) |
| Faiblesse des membres inférieurs | 1 (0,4 %) | 11 (5,1 %) | 15 (7,0 %) |
| Étourdissements | 6 (2,4 %) | 5 (2,3 %) | 12 (5,6 %) |
| Convulsions | 1 (0,4 %) | 4 (1,9 %) | 11 (5,1 %) |
| Maux de tête | 0 (0 %) | 3 (1,4 %) | 9 (4,2 %) |
| Nausées / Vomissements | 3 (1,2 %) | 5 (2,3 %) | 3 (1,4 %) |
| Engourdissement/ Démangeaisons/ Paresthésie | 2 (0,8 %) | 1 (0,5 %) | 8 (3,7 %) |
| Hypotension | 3 (1,2 %) | 0 (0 %) | 5 (2,3 %) |
| Vue brouillée | 0 (0 %) | 2 (0,9 %) | 5 (2,3 %) |
| Constipation | 0 (0 %) | 2 (0,9 %) | 5 (2,3 %) |
| Hypotonie | 2 (0,8 %) | 3 (1,4 %) | 2 (0,9 %) |
| Dysarthrie | 0 (0 %) | 1 (0,5 %) | 6 (2,8 %) |
| Coma (surdosage) | 0 (0 %) | 4 (1,9 %) | 3 (1,4 %) |
| Léthargie | 1 (0,4 %) | 0 (0 %) | 4 (1,9 %) |
| Faiblesse des membres supérieurs | 1 (0,4 %) | 0 (0 %) | 4 (1,9 %) |
| Hypertension | 1 (0,4 %) | 2 (0,9 %) | 2 (0,9 %) |
| Dyspnée | 1 (0,4 %) | 2 (0,9 %) | 1 (0,5 %) |

Outre les réactions les plus fréquentes signalées ci-dessus, les manifestations suivantes ont été signalées au cours d'études cliniques effectuées ailleurs ou par des médecins.

Métabolisme et troubles nutritionnels :

Peu fréquentes : déshydratation, perte de poids, albuminurie et hyperglycémie.

Troubles psychiatriques :

Fréquentes : dépression, anxiété, agitation.
Peu fréquentes : idées suicidaires et tentative de suicide, hallucinations, paranoïa, humeur euphorique.

Système nerveux central :

Fréquentes : état confusionnel, désorientation, insomnie, sédation, paresthésie, fatigue, léthargie.
Peu fréquentes : nystagmus, ataxie, altération de la mémoire.

Troubles oculaires :

Peu fréquentes : Troubles de l'accommodation, diplopie.

Troubles cardiaques :

Peu fréquentes : bradycardie.
Rares : embolie pulmonaire.

Troubles vasculaires :

Peu fréquentes : thrombose veineuse profonde, rougeur, pâleur.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquentes : sécheresse de la bouche, diarrhée, diminution de l'appétit, sialorrhée.
Peu fréquentes : iléus, hypogueusie, dysphagie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Fréquentes: dépression respiratoire, pneumonie.

Troubles rénaux et urinaires :

Fréquentes: incontinence urinaire, rétention urinaire.

Troubles du système reproducteur et mammaires :

Fréquentes : troubles de la fonction sexuelle.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquentes : urticaire, prurit, œdème facial et/ou périphérique.
Peu fréquentes : alopécie, hyperhidrose.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif :

Fréquente : hypertonie.

Troubles généraux et liés au point d'administration :

Fréquentes : asthénie, fièvre, frissons, douleur.
Peu fréquente : hypothermie.

**Réactions indésirables au médicament tirées de rapports spontanés et de cas mentionnés dans la littérature (fréquence inconnue)**

Les réactions indésirables au médicament suivantes sont tirées de la pharmacovigilance appliquée à baclofène intrathécal et proviennent de rapports de cas spontanés ou de cas mentionnés dans la littérature. Étant donné que ces réactions sont rapportées de façon volontaire par une population de taille incertaine, il est impossible d'évaluer avec fiabilité leur fréquence; c'est pourquoi cette dernière est qualifiée d'inconnue. Les réactions indésirables sont classées selon le système MedDRA. Selon chaque classe d'organe, les réactions indésirables au médicament sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Troubles du système nerveux : dysphorie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: bradypnée.

Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif : scoliose (voir **MISES EN GARDE**).

Troubles du système reproducteur et mammaires : dysfonction érectile.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

> Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez avec votre centre antipoison régional pour obtenir les renseignements les plus à jour.

**Il faut rechercher attentivement les signes et les symptômes du surdosage pendant toute la durée du traitement, surtout durant la phase initiale de sélection et la phase d'ajustement posologique. Il en va de même lorsque le traitement par Baclofène injectable est repris après une période d'interruption.**

Symptômes

Les signes d'un surdosage peuvent se manifester soudainement ou insidieusement.

Un surdosage moins soudain et/ou moins grave peut se caractériser par les signes suivants : somnolence, sensation de tête légère, étourdissements, convulsions, perte de conscience, hypothermie, salivation excessive, nausées et/ou vomissements, hypotonie progressive en direction céphalique. Quant au surdosage grave, il peut provoquer la dépression respiratoire, l'apnée et le coma.

Un surdosage grave peut avoir lieu si, par exemple, tout le contenu du cathéter passe accidentellement dans l'espace intrathécal lorsqu'on vérifie la perméabilité ou le positionnement du cathéter. Il peut aussi être provoqué par une erreur de programmation de la pompe, une augmentation trop rapide de la dose, ou l'administration concomitante de baclofène par voie orale. Enfin, on examinera également la pompe pour détecter tout mauvais fonctionnement.

Des symptômes de surdosage grave par baclofène intrathécal (coma) ont été signalés chez un patient adulte présentant une sensibilité au médicament, auquel on a administré 25 mcg en bolus intrathécal.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour traiter un surdosage au baclofène administré par voie intrathécale, mais il faut généralement prendre les mesures suivantes :

1. vidange de la pompe le plus rapidement possible pour éliminer la solution de baclofène résiduelle;
2. intubation, si nécessaire, des patients présentant une dépression respiratoire et ce, jusqu'à ce que le médicament soit complètement éliminé.

Si la ponction lombaire n'est pas contre-indiquée, on devrait l'envisager au début de la phase d'intoxication en prélevant 30 à 40 mL de LCR pour réduire la concentration de baclofène à ce niveau.

Prendre les mesures nécessaires au maintien de la fonction cardiovasculaire.

En cas de convulsions, administrer avec prudence du diazépam par voie i.v.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'établissement du schéma posologique optimal nécessite une épreuve de sélection initiale au cours de laquelle chaque patient reçoit une injection intrathécale en bolus. Par la suite, un ajustement précis de la dose individuelle permet d'instituer un traitement d'entretien. Un tel procédé est nécessaire, car la dose thérapeutique varie beaucoup d'un patient à l'autre.

En général

**Lors de l'administration de la première dose, veiller à ce que le matériel de réanimation soit à proximité.**

**Une surveillance étroite des patients s'impose durant l'épreuve de sélection et durant l'ajustement posologique qui suit immédiatement l'implantation de la pompe. Veiller à ce que le matériel de réanimation soit immédiatement disponible en cas de réactions indésirables intolérables ou mettant la vie du patient en danger. L'implantation de la pompe ne pourra se faire que dans des centres équipés à cet effet et par du personnel expérimenté afin de réduire au minimum les risques en phase périopératoire.**

Épreuve de sélection

Avant d'administrer du baclofène en perfusion intrathécale au long cours à un patient, celui-ci doit manifester une réponse positive au baclofène intrathécal administré en bolus durant l'épreuve de sélection. On provoque une réponse en administrant une dose test de Baclofène injectable en bolus, par ponction lombaire ou cathéter intrathécal. Des ampoules contenant une faible dose de 0,05 mg/mL sont prévues à cet effet.

La dose test initiale habituelle est de 25 ou 50 mcg, l'augmentation se faisant par paliers de 25 mcg à intervalles d'au moins 24 heures et ce, jusqu'à l'obtention d'un effet durable pendant 4 à 8 heures. La dose devrait être administrée par barbotage, sur une période d'au moins une minute. En cas de réaction indésirable à la dose de 25 mcg, on peut faire l'essai avec une dose plus faible, comme 10 mcg.

Les sujets ne seront considérés comme « répondeurs » que s'ils manifestent une réponse clinique positive au traitement. Une telle réponse se définit comme étant une réduction significative du tonus musculaire, de la fréquence et/ou de la gravité des spasmes, ou des deux. La sensibilité au baclofène intrathécal varie beaucoup.

Les patients qui ne manifestent aucune réponse à une dose test de 100 mcg ne doivent pas recevoir davantage de médicament et ne sont pas éligibles à l'administration d'une perfusion intrathécale continue. Il y a cependant eu des cas, quoique rares, où certains patients (particulièrement ceux dont la spasticité est d'origine cérébrale) ont reçu des doses tests en bolus plus élevées.

Phase d'ajustement posologique

Une fois la réponse positive du patient à Baclofène injectable confirmée par l'épreuve de sélection, on peut procéder à la perfusion intrathécale à l'aide d'un système d'administration approprié (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Systèmes d'administration).

On déterminera la dose quotidienne totale initiale de Baclofène injectable après l'implantation en doublant la dose qui a donné un effet positif durant l'épreuve de sélection et en l'administrant sur une période de 24 heures, à moins que l'effet de la dose en bolus ne soit maintenu pendant plus de 12 heures. Dans ce dernier cas, on continuera à administrer la dose en question pendant 24 heures. Aucune augmentation de la posologie ne devrait avoir lieu pendant les premières 24 heures.

Après les premières 24 heures, on ajustera la dose lentement tous les jours jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité, en procédant par paliers de 10 à 30 % au maximum pour éviter tout surdosage. Avec les pompes programmables, on n'augmentera la dose qu'une fois toutes les 24 heures. Par contre, avec les pompes non programmables dotées d'un cathéter de 76 cm dont le débit est de 1 mL/jour, on suggère d'évaluer la réponse du patient toutes les 48 heures. Si la dose quotidienne a été augmentée de façon significative sans qu'un effet clinique ait pu être constaté, il faut vérifier le fonctionnement de la pompe et la perméabilité du cathéter.

Du point de vue clinique, le but est de maintenir un tonus musculaire aussi normal que possible et de réduire au minimum la fréquence et la gravité des spasmes sans provoquer d'effets secondaires intolérables.

Les données sur l'administration de doses supérieures à 1000 mcg/jour sont limitées.

Traitement d'entretien

On choisira la dose minimale permettant d'obtenir une réponse adéquate. Pour maintenir une réponse optimale durant un traitement au long cours, il est nécessaire, chez la plupart des patients, d'augmenter graduellement la dose pour contrecarrer une diminution de la réponse au traitement ou une progression de la maladie.

On peut augmenter graduellement la posologie quotidienne par paliers de 10 à 30 % pour assurer une maîtrise adéquate des symptômes en modifiant le débit de la pompe ou la concentration de Baclofène injectable dans le réservoir, ou les deux. On peut également réduire la posologie quotidienne de 10 à 20 % si le patient manifeste des effets indésirables. Si une augmentation subite et massive de la dose s'avère nécessaire, on peut supposer qu'il y a un problème au niveau du cathéter (pli ou délogement) ou du fonctionnement de la pompe.

Dans le traitement d'entretien au long cours par perfusion continue, la dose de baclofène intrathécal varie entre 10 et 1200 mcg/jour, une réponse adéquate étant obtenue chez la plupart des patients avec une dose entre 300 et 800 mcg/jour. La concentration précise dépendra de la dose quotidienne totale requise et du débit de la pompe. Veuillez suivre, à cet effet, les instructions fournies dans le manuel du fabricant.

Environ 10 % des patients sont réfractaires aux augmentations posologiques durant un traitement au long cours. On peut traiter cette « tolérance » en diminuant progressivement la dose de Baclofène injectable durant une période de 2 à 4 semaines et en passant à d'autres méthodes de prise en charge de la spasticité (p. ex., sulfate de morphine sans agent de conservation administré par voie intrathécale). Après quelques jours, la sensibilité au baclofène peut être rétablie et le traitement par perfusion continue peut reprendre à la dose initiale, suivie d'une phase d'adaptation posologique pour éviter le surdosage.

Un tel procédé nécessite une hospitalisation. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on passe de Baclofène injectable à la morphine et vice-versa (voir **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses).

**Un examen clinique régulier est nécessaire pendant toute cette phase pour pouvoir évaluer les besoins posologiques du patient, le bon fonctionnement du système d'administration, et pour surveiller les réactions indésirables éventuelles au médicament et la présence d'une infection.**

Populations particulières

*Insuffisance rénale :*

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale recevant baclofène intrathécal. Comme le baclofène est surtout éliminé tel quel par les reins, l'accumulation du médicament sous forme inchangée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne peut être exclue (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Baclofène injectable ne doit être administré à des patients atteints d'insuffisance rénale terminale que si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il faut soumettre ces patients à une surveillance étroite afin de déceler rapidement tout signe ou symptôme d'intoxication par le baclofène (voir **PRÉCAUTIONS**, Insuffisance rénale).

Étant donné que des effets indésirables sont plus susceptibles de se manifester chez les patients âgés ou chez les patients qui présentent des états spastiques d'origine cérébrale, on recommande d'adopter chez ces patients un schéma posologique très prudent et d'exercer auprès d'eux une surveillance appropriée. Chez ces patients, il faut surveiller l'apparition de signes de surdosage, de dépression du système nerveux central et d'encéphalopathie toxique tels que somnolence, altération de la conscience, coma, dépression respiratoire, hallucinations, agitation et convulsions (voir **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**).

*Insuffisance hépatique :*

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique recevant baclofène intrathécal. Aucun ajustement posologique n'est recommandé puisque le foie ne joue pas de rôle important dans le métabolisme du baclofène après l'administration de baclofène par voie intrathécale.

Par conséquent, on ne croit pas que l'insuffisance hépatique modifie l'exposition générale au médicament (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Cela dit, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave doivent être traités avec prudence, puisqu'ils sont généralement plus sensibles aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des médicaments.

*Personnes âgées*

Plusieurs patients de plus de 65 ans ont été traités par baclofène intrathécal durant les essais cliniques sans courir de risques accrus par rapport aux patients plus jeunes. On ne s'attend pas à des problèmes propres à ce groupe d'âge puisque les doses sont adaptées à chaque cas (voir **MISES EN GARDE**, **PRÉCAUTIONS** et **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Mode d'administration

Le plus souvent, Baclofène injectable est administré en perfusion continue immédiatement après l'implantation de la pompe. Une fois le patient stabilisé (dose quotidienne et état fonctionnel adéquats), et dans la mesure où la pompe le permet, il sera possible de passer à un mode d'administration plus complexe permettant un contrôle optimal de la spasticité aux différentes heures du jour. Les patients dont les spasmes augmentent la nuit, par exemple, pourront bénéficier d'un débit de perfusion horaire de 20% plus élevé pendant cette période-là. Les modifications apportées à la vitesse de perfusion devraient être programmées de manière à débuter deux heures avant le début de l'effet clinique souhaité.

Systèmes d'administration

L'administration de Baclofène injectable par système implantable doit être faite exclusivement par des médecins expérimentés et compétents dans ce domaine. Il est très important de respecter scrupuleusement les instructions du fabricant quant à la programmation de la pompe et au remplissage du réservoir. Les renseignements sur l'emploi et l'entretien adéquats de ces systèmes sont fournis dans le manuel du fabricant.

L'efficacité de baclofène intrathécal a été mise en évidence à l'aide du système de perfusion programmable Medtronic SynchroMed. D'autres pompes qui conviennent également à l'administration intrathécale de baclofène peuvent être utilisées.

Le système de perfusion programmable Medtronic SynchroMed II est un système d'administration médicamenteuse implantable doté d'un réservoir rechargeable et il est inséré, sous anesthésie locale ou générale, dans une cavité sous-cutanée, habituellement dans la paroi abdominale. Le système est raccordé à un cathéter intrathécal sous-cutané qui passe dans l'espace sous-arachnoïdien.

Le système de perfusion programmable Medtronic SynchroMed II, doté d'un réservoir de 20 mL ou 40 mL, peut être programmé de manière à offrir plusieurs débits de perfusion. La pile au lithium dure de 4 à 7 ans et il faut donc la remplacer.

La stabilité de baclofène intrathécal est de 180 jours dans le système implantable programmable Medtronic SynchroMed II.

Des renseignements supplémentaires sur ce système d'administration peuvent être obtenus auprès du fabricant suivant :

Medtronic of Canada Ltd.
99 rue Hereford
Brampton, Ontario
Tél. : 1-800-268-5346
Site Internet : www.medtronic.ca

Les grandes lignes sur l'emploi des systèmes de perfusion implantables sont fournies à la section **PRÉCAUTIONS**.

Avant d'employer d'autres systèmes, il convient de s'assurer que les spécifications techniques, ainsi que la stabilité chimique du baclofène dans le réservoir, remplissent les conditions requises pour que l'administration de Baclofène injectable soit efficace et sans danger. Consulter les renseignements fournis par le fabricant.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Formule développée :

Baclofène

| | |
|---|---|
| Nom chimique : | acide butyrique amino-4 (p-chlorophényl)-3 |
| Formule moléculaire : | $C_{10}H_{12}ClNO_2$ |
| Poids moléculaire : | 213,67 |
| Description physique : | Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore ou pratiquement inodore. |
| Solubilité : | Légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol et insoluble dans le chloroforme. |
| $pK_a$ : | $pK_a1$ = 3,87 (groupement carboxyle) et $pK_a2$ = 9,62 (groupement aminé) dans de l'eau à 20 °C. |

Composition :
La composition de chaque ampoule stérile est fournie dans le tableau suivant :

| Concentration (mg/mL) | Volume total (mL) | Ingrédient médicinal Baclofène (mg) | Ingrédients non médicinaux | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Chlorure de sodium (mg) | Eau pour injection |
| 0,05 | 1 | 0,05 | 9 | jusqu'à 1 mL |
| 0,5 | 20 | 10 | 180 | jusqu'à 20 mL |
| 2,0 | 5 | 10 | 45 | jusqu'à 5 mL |

## STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Protéger de la chaleur (conserver entre 15 °C et 25 °C). Ne pas congeler. Ne pas stériliser à la chaleur.

Baclofène injectable doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

**Produits pour administration parentérale :**

Instructions relatives à l'usage et au mode d'emploi

Baclofène injectable est destiné aux injections et aux perfusions continues intrathécales, et son administration se fera selon les directives accompagnant le système de perfusion.

Chaque ampoule est à usage unique seulement. Jeter toute fraction non utilisée.

Quand la solution ou le contenant le permet, il est important d'inspecter les médicaments pour administration parentérale pour s'assurer qu'ils ne présentent pas de particules ou de décoloration avant l'administration.

La concentration de médicament à utiliser dépendra de la dose totale quotidienne nécessaire ainsi que du débit de la pompe. Consulter le manuel d'utilisation du fabricant pour toute recommandation précise à ce sujet.

Chez les patients qui nécessitent des concentrations autres que 0,05 mg/mL, 0,5 mg/mL ou 2,0 mg/mL, Baclofène injectable doit être dilué, dans des conditions aseptiques, dans un soluté injectable de chlorure de sodium stérile et sans agent de conservation, et être utilisé immédiatement.

En règle générale, il ne faut pas mélanger le contenu des ampoules de Baclofène injectable pour administration intrathécale à d'autres solutés pour injection ou perfusion. Ainsi, le dextrose et le baclofène sont incompatibles, car leur mélange produit une réaction chimique.

## PRÉSENTATION

PrBaclofène injectable 0,05 mg/mL :
Chaque ampoule de 1 mL de solution limpide et incolore contient 0,05 mg de baclofène pour administration intrathécale.

PrBaclofène injectable 0,5 mg/mL :
Chaque ampoule de 20 mL de solution limpide et incolore contient 10 mg de baclofène pour administration intrathécale.

PrBaclofène injectable 2 mg/mL :
Chaque ampoule de 5 mL de solution limpide et incolore contient 10 mg de baclofène pour administration intrathécale.

PrBaclofène injectable 0,05 mg/ml et 2 mg/ml sont disponibles en boîtes de 5 ampoules.

PrBaclofène injectable 0,5 mg/ml est disponible en boîtes de 1 ampoule.

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**PrBACLOFÈNE INJECTABLE**

**0,05 mg/mL, 0,5 mg/mL et 2 mg/mL**

**Pour injection intrathécale et perfusion intrathécale seulement**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PrBaclofène injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PrBaclofène injectable. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

PrBaclofène injectable appartient à une catégorie de médicaments appelés relaxants musculaires. Il sert à réduire la douleur et la contraction excessive et/ou les spasmes qui accompagnent certaines maladies comme la sclérose en plaques, les maladies ou les accidents qui touchent la moelle épinière, et certaines lésions du cerveau.

**Les effets de ce médicament :**

La solution est administrée par injection ou perfusion dans le liquide qui entoure la moelle épinière, à l'aide d'une pompe spéciale implantée sous la peau de votre abdomen. Le médicament est acheminé de façon constante, à l'aide d'un petit tube raccordé à la pompe, dans le liquide qui entoure la moelle épinière.

En raison de l'effet bénéfique de PrBaclofène injectable sur les contractions musculaires et, par conséquent, sur la douleur qui les accompagne, ce médicament améliore votre mobilité et votre capacité à accomplir vos tâches quotidiennes, et vous aide à bénéficier davantage de la physiothérapie.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas recevoir PrBaclofène injectable:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à PrBaclofène injectable ou à l'un des autres ingrédients de PrBaclofène injectable énumérés ci-dessous.

**L'ingrédient médicinal est :**

le baclofène.

**Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

PrBaclofène injectable : chlorure de sodium et eau pour injection.

**Les formes posologiques sont :**

PrBaclofène injectable à 0,05 mg/mL : Chaque ampoule de 1 mL contient 0,05 mg de baclofène pour administration intrathécale.
PrBaclofène injectable à 0,5 mg/mL : Chaque ampoule de 20 mL contient 10 mg de baclofène pour administration intrathécale.
PrBaclofène injectable à 2 mg/mL : Chaque ampoule de 5 mL contient 10 mg de baclofène pour administration intrathécale.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

PrBaclofène injectable à convient à plusieurs patients atteints de spasmes musculaires, mais pas à tous.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser PrBaclofène injectable :**

- si vous souffrez d'une infection quelconque;
- si vous souffrez de la maladie de Parkinson ou confusion due à une maladie mentale;
- si vous souffrez de crises d'épilepsie (convulsions);
- si vous êtes atteint(e) de diabète;
- si vous êtes (ou avez été) atteint(e) de troubles du cœur;
- si vous avez déjà été atteint(e) de problèmes aux reins;
- si vous souffrez de difficultés respiratoires;
- si vous souffrez de douleurs aiguës à l'estomac ou aux intestins;
- si vous avez une anomalie de la circulation sanguine au cerveau;
- si vous avez déjà eu des épisodes soudains d'élévation de la pression sanguine, d'anxiété, de sudation excessive, de « chair de poule », de maux de tête lancinants, et de battements cardiaques anormalement lents dus à une suractivation de votre système nerveux par des stimuli comme la distension de la vessie et des intestins, l'irritation cutanée et la douleur.

Si l'une de ces situations s'applique à vous, il est possible que votre médecin décide de ne pas vous administrer ce médicament ou qu'il veuille prendre des précautions particulières. Si vous n'avez pas informé votre médecin de la (des) maladie(s) dont vous souffrez, faites-le avant de commencer le traitement par PrBaclofène injectable.

Si vous croyez être allergique, demandez l'avis de votre médecin.

**Avisez votre médicin** immediatement si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant votre traitement par PrBaclofène injectable :

- **douleur** dans le dos, les épaules, le cou et les fesses (déformation de la colonne vertébrale appelée *scoliose*).

**Conduite automobile et utilisation de machinerie :** PrBaclofène injectable peut augmenter l'envie de dormir ou provoquer des étourdissements. Soyez donc prudent(e) lorsque vous conduisez un véhicule, manœuvrez une machine, ou participez à des activités qui requièrent de la vigilance jusqu'à ce que vous vous sentiez à nouveau normal.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est possible que votre traitement ne soit pas compatible avec d'autres médicaments. Signalez donc à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou des médicaments en vente libre, et lesquels. Il pourra alors décider de changer la posologie ou, dans certains cas, vous demander d'arrêter de prendre l'un des médicaments en question. Ceci est particulièrement important pour les médicaments suivants :

- autres médicaments destinés à traiter votre spasticité;
- médicaments contre la maladie de Parkinson;
- médicaments contre l'épilepsie;
- médicaments pour le traitement des troubles de l'humeur comme des antidépresseurs et le lithium;
- médicaments conçus pour traiter la pression sanguine élevée;
- autres médicaments affectant les reins, p. ex., l'ibuprofène;
- opiacés pour le soulagement de la douleur;
- médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou pour vous calmer;
- médicaments qui ralentissent le système nerveux central, p. ex., antihistaminiques et sédatifs (certains de ces médicaments peuvent être offerts en vente libre).

Informez toujours votre médecin ou votre infirmière des médicaments que vous prenez. Ceux-ci comprennent les médicaments que vous avez achetés vous-même ou qui vous ont été prescrits par votre médecin.

Soyez vigilant(e) si vous buvez des boissons alcoolisées durant votre traitement par PrBaclofène injectable, car vous pourriez vous sentir plus endormi ou étourdi qu'à l'habitude.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

**Dose habituelle :**

PrBaclofène injectable ne peut être administré que par des médecins expérimentés à l'aide d'équipement médical spécial. Vous devrez être hospitalisé(e), du moins en début de traitement.

Votre médecin vous injectera une petite quantité de PrBaclofène injectable dans la moelle épinière pour voir si ce médicament atténue vos spasmes musculaires. Le cas échéant, on vous implantera une pompe spéciale sous la peau.

Cette pompe vous administrera une petite quantité de médicament de façon continue.

Il faudra peut-être plusieurs jours pour déterminer la dose de médicament qui vous convient le mieux. Votre médecin vous surveillera étroitement durant cette période.

Après cela, votre médecin voudra vous voir à intervalles réguliers pour surveiller vos progrès et s'assurer que la pompe fonctionne bien.

IL NE FAUT ABSOLUMENT PAS MANQUER LES RENDEZ-VOUS FIXÉS PAR VOTRE MÉDECIN POUR REMPLIR LE RÉSERVOIR DE LA POMPE. AUTREMENT, LES SPASMES POURRAIENT SE MANIFESTER À NOUVEAU, CAR VOUS NE RECEVREZ PAS UNE DOSE ASSEZ ÉLEVÉE DE PrBACLOFÈNE INJECTABLE. LA SPASTICITÉ MUSCULAIRE POURRAIT ALORS NE PAS S'AMÉLIORER OU POURRAIT MÊME S'AGGRAVER.

Si la spasticité musculaire ne s'améliore pas ou que vous recommencez à avoir de spasmes de manière progressive ou soudaine, appelez votre médecin immédiatement.

Pour en savoir davantage sur l'entretien à domicile de la pompe et du site d'insertion, veuillez consulter la documentation fournie par le fabricant de la pompe.

**Surveillance durant le traitement par PrBaclofène injectable**

Vous ferez l'objet d'une étroite surveillance dans un milieu entièrement équipé et pourvu en personnel durant la phase de sélection et la période d'adaptation posologique qui suivra immédiatement l'implantation de la pompe. On évaluera régulièrement vos besoins posologiques et on restera à l'affût d'effets secondaires éventuels ou de signes d'une infection. Le fonctionnement du système de libération du médicament sera également vérifié.

**Grossesse et allaitement**

Signalez à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez le devenir ou si vous allaitez, car PrBaclofène injectable ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite. Avant de prendre un médicament, quel qu'il soit, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Votre médecin discutera avec vous du risque associé à la prise de PrBaclofène injectable durant la grossesse.

L'emploi de PrBaclofène injectable durant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né y compris de l'irritabilité, des pleurs aigus, des tremblements, une augmentation du tonus musculaire, une tétée excessive, des troubles du sommeil, une augmentation de la température corporelle, des taches irrégulières sur la peau, des convulsions et d'autres symptômes liés à l'arrêt soudain du traitement se manifestant quelque temps après l'accouchement.

Il est possible que votre médicin doive traiter les réactions de sevrage chez votre nouveau-né. Il décidera alors si vous pouvez prendre PrBaclofène injectable ou non. Seule une toute petite quantité de PrBaclofène injectable passe dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous désirez allaiter.

**Surdose :**

> En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les signes de surdosage peuvent être soudains ou plus insidieux (comme un mauvais fonctionnement de la pompe). Il est essentiel que ceux qui prennent soin de vous et vous-même puissiez reconnaître les signes de surdosage. Si vous ressentez l'un ou plusieurs des symptômes ci-dessous, avertissez votre médecin sans tarder parce qu'il est possible que vous receviez une trop grande quantité de médicament.

- faiblesse musculaire inhabituelle (trop peu de tonus musculaire)
- envie de dormir
- étourdissements ou sensation de tête légère
- salivation excessive
- nausée ou vomissements
- difficulté à respirer, crises d'épilepsie, perte de conscience
- température corporelle anormalement basse

**Dose oubliée :**

L'arrêt soudain du traitement par PrBaclofène injectable peut entraîner des problèmes médicaux sérieux et s'est avéré être mortel dans certains cas rares.

Une augmentation ou un retour à la spasticité de départ, des démangeaisons, une baisse de la pression artérielle, une sensation de tête légère, une sensation de picotements, une forte fièvre, une altération de l'état mental et de la rigidité musculaire ou une nouvelle faiblesse ou paralysie musculaire, et une érection persistante (priapisme) sont tous des signes du mauvais fonctionnement de votre pompe ou que celle-ci ne fournit pas une quantité suffisante de médicament. Il est donc très important de contacter immédiatement votre médecin si vous ressentez un des effets mentionnés ci-dessus.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients traités par PrBaclofène injectable, mais pas nécessairement tous, peuvent présenter certains effets indésirables. Ceux-ci se manifestent surtout en début de traitement, alors que vous serez encore à l'hôpital, mais il est également possible qu'ils fassent leur apparition par la suite et il faut en aviser le médecin.

*Effets très fréquents :* somnolence, faiblesse musculaire.

*Effets fréquents :* sentiment d'anxiété, sédation et épuisement, faiblesse dans les jambes, raideur musculaire, étourdissements / sensation de tête légère, céphalées, envie de dormir, nausées ou vomissements (ou les deux), picotements dans les mains et les pieds, insomnie, troubles de l'élocution, pneumonie, faiblesse, frissons, fatigue, douleur, sécheresse de la bouche, éruption cutanée et/ou démangeaisons, gonflement des chevilles, des pieds, ou des jambes, enflure du visage, nervosité ou agitation inhabituelles, état onfusionnel / désorientation, constipation, diarrhée, dimi-nution de l'appétit, salivation excessive, fièvre/grelottement, troubles urinaires, difficultés sexuelles.

*Effets peu fréquents :* changements d'humeur ou d'état mental, paranoïa, bonheur extrême (euphorie), perte de la coordination musculaire (ataxie), température corporelle anormalement basse, perte de mémoire, mouvements incontrôlables et continuels des yeux, altération du goût, difficulté à avaler, douleur abdominale, perte de cheveux, sudation excessive.

*Effets de fréquence inconnue :* agitation (dysphorie), fréquence respiratoire anormalement lente (bradypnée), déviation latérale de la colonne vertébrale (scoliose), incapacité à obtenir ou à maintenir une érection (dysfonction érectile).

Signalez à votre médecin tout autre effet qui ne se trouve pas dans la liste ci-dessus. Certains effets secondaires pourraient être associés avec le système d'administration.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

| | Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez sans délai des soins médicaux d'urgence |
|---|---|---|---|---|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | **Baisse de la tension artérielle** étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère | | ✓ | |
| Fréquent | **Troubles de respiration :** essoufflement, respiration lente ou difficulté à respirer | | ✓ | |
| Fréquent | Ralentissement inhabituel du pouls | | ✓ | |
| Peu fréquent | **Dépression :** sentiment de tristesse, perte d'intérêt pour les activités menées habituellement, désespoir, insomnie ou excès de sommeil | ✓ | | |
| Peu fréquent | **Comportement suicidaire** : pensées ou gestes d'automutilation ou de suicide | ✓ | | |
| Peu fréquent (cont.) | **Hallucinations :** voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles | | ✓ | |
| Peu fréquent (cont.) | **Troubles de la vision:** vue brouillée, vision double | ✓ | | |

***Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PrBaclofène injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.***

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les ampoules de PrBaclofène injectable entre 15 °C et 25 °C (protéger de la chaleur). Ne pas congeler. Ne pas stériliser à la chaleur.

**Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Ce médicament est prescrit pour le problème médical dont vous souffrez et vous devez être la seule personne à l'utiliser. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre.**

N'utilisez pas de médicaments périmés. Jetez-les d'une façon sécuritaire hors de la portée des enfants ou rapportez-les à votre pharmacien qui les mettra au rebut pour vous.

> **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**
>
> **Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :**
>
> - en visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour obtenir de l'information sur la façon de signaler un effet indésirable en ligne, par la poste ou par télécopieur;
> - en composant le 1-866-234-2345 (sans frais)
>
> ***REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc. au : **1-800-881-3550**

SteriMax Inc. a rédigé cette notice.

**SteriMax Inc.,** Oakville, ON L6H 6R4
www.sterimaxinc.com

IIDN001.01