

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**phl-BACLOFEN**

(Comprimés de baclofène à 10 mg et 20 mg, USP)

Relaxant musculaire – Agent antispastique

PHARMEL INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2P4

Date de révision:
6 février 2013

Control No. 161863

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr phl-BACLOFEN

(Comprimés de baclofène à 10 mg et 20 mg, USP)

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

Relaxant musculaire – Agent antispastique

MODE D’ACTION

Les mécanismes d’action précis du baclofène ne sont pas entièrement élucidés. Il inhibe à la fois les réflexes monosynaptiques et polysynaptiques au niveau médullaire, probablement par hyperpolarisation des terminaisons afférentes, bien qu’il puisse aussi produire une action aux sites supramédullaires ce qui contribuerait à son effet clinique. Même si le baclofène est une substance analogue au neurotransmetteur d’inhibition, l’acide gamma-aminobutyrique (GABA), il n’existe pas de preuves concluantes qu’une action sur les systèmes GABA contribuerait à son effet clinique.

Les concentrations de pointe de baclofène sont atteintes en moins de deux heures et sa demi-vie plasmatique est de 2 à 4 heures.

INDICATIONS

phl-BACLOFEN est indiqué pour le soulagement des signes et des symptômes de la spasticité due à la sclérose en plaques.

phl-BACLOFEN peut aussi être utile chez les patients atteints de lésions de la moelle épinière ou autres affections médullaires.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité à phl-BACLOFEN ou à l'un de ses excipients.

MISES EN GARDE

Interruption brusque du traitement:

À la suite de l'interruption brusque du traitement par le baclofène, on a pu constater les symptômes suivants : hallucinations visuelles et auditives, convulsions (état de mal épileptique), dyskinésie, confusion, états psychotique, maniaque ou paranoïde, anxiété avec tachycardie et sudation, insomnie, et aggravation de la spasticité. Par conséquent, on doit interrompre l'administration du médicament graduellement durant 1 ou 2 semaines environ, sauf dans les cas d'effets indésirables graves.

Le retrait de la préparation intrathécale de baclofène peut se manifester par des caractéristiques cliniques rappelant celles de la dysréflexie autonome, de l'hyperthermie maligne, du syndrome malin des neuroleptiques ou d'autres affections associées à l'hypermétabolisme ou à une rhabdomyolyse étendue.

Interruption chez le nouveau-né:

Des convulsions ont été signalées chez les nouveau-nés ayant été exposés dans l'utérus au baclofène pris oralement (voir la rubrique MISES EN GARDE – Grossesse et allaitement).

Atteinte rénale:

Vu que le baclofène est excrété inaltéré surtout par les reins, il faut l'administrer avec prudence en cas d'insuffisance rénale, et généralement à dose réduite. Chez les patients dialysés, il convient de recourir à une dose particulièrement faible, de l'ordre d'environ 5 mg par jour.

On peut envisager l'exécution d'une séance d'hémodialyse non prévue en cas d'intoxication grave par le baclofène, puisque l'hémodialyse s'est révélée efficace pour éliminer ce médicament, soulager les symptômes du surdosage et écourter le rétablissement.

Insuffisance rénale terminale: phl-BACLOFEN ne doit être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale que si les bienfaits envisagés du traitement 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 phl-BACLOFEN (p. ex., somnolence, léthargie; voir la rubrique SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Médicaments concomitants pouvant altérer la fonction rénale : L'administration concomitante de baclofène et de médicaments ou de produits médicinaux pouvant altérer considérablement la fonction rénale commande la prudence. En pareil cas, il faut surveiller attentivement la fonction rénale et ajuster la posologie quotidienne de phl-BACLOFEN en conséquence, afin de prévenir la survenue d'effets toxiques dus au baclofène (voir la rubrique PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Accident cérébrovasculaire:

Les patients ayant subi un accident cérébrovasculaire ne bénéficient pas particulièrement de baclofène et ils tolèrent mal ce médicament.

Grossesse et allaitement :

L'innocuité du baclofène pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie. Le baclofène traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. De fortes doses du médicament ont été associées à une augmentation de la fréquence des hernies abdominales chez les foetus des rates, et à des anomalies de l'ossification chez les foetus des rates et des lapines. Il ne faut donc pas administrer ce médicament aux femmes qui sont enceintes, qui allaitent ou qui sont en âge de procréer à moins que, selon l'avis du médecin, les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques.

Les nourrissons de mères ayant pris le 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 de 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 au traitement anticonvulsivant standard, ont cessé 30 minutes après que l'on ait administré du baclofène au nourrisson.

Épilepsie:

Il faut user d'une très grande prudence chez les épileptiques et les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. On recommande de surveiller étroitement l'état clinique du patient et d'effectuer des EEG à des intervalles réguliers durant le traitement, car on a dans certains cas signalé des difficultés à maîtriser les crises et une détérioration de l'EEG chez les patients traités par baclofène.

PRÉCAUTIONS

Emploi chez l'enfant:

L'innocuité du baclofène n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans. On recommande donc de ne pas l'utiliser dans ce groupe.

Capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines:

Le baclofène peut entraîner des étourdissements, de la sédation, de la somnolence et des troubles visuels (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). Comme ces effets risquent d'altérer la vigilance, les patients qui les éprouvent doivent éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Il faut aussi prévenir les patients que les effets du médicament sur le système nerveux central peuvent être accentués par les boissons alcooliques et les autres déprimeurs du SNC.

Généralités:

phl-BACLOFEN doit être utilisé avec prudence lorsque la spasticité sert de moyen pour permettre la station debout et facilite l'équilibre lors de la locomotion, ou encore lorsqu'elle sert à améliorer une fonction.

On recommande la prudence lorsqu'on traite des patients souffrant ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, des patients âgés atteints de maladies cérébrovasculaires et des patients souffrant d'insuffisance respiratoire ou hépatique. **Consulter la rubrique MISES EN GARDE, Atteinte rénale, pour connaître les recommandations relatives au traitement de patients souffrant d'insuffisance rénale.**

Troubles urinaires:

Utiliser phl-BACLOFEN avec précaution chez les patients souffrant d'une hypertonie du sphincter vésical sous-jacente vu qu'il peut produire une rétention urinaire aiguë.

Troubles nerveux et psychiatriques:

Les patients atteints de troubles psychiatriques tels que psychose, schizophrénie ou confusion mentale doivent être traités avec prudence avec phl-BACLOFEN et surveillés étroitement puisqu'une exacerbation de ces troubles peut survenir à la suite du traitement par ce produit.

Épreuves de laboratoire:

On a relevé des anomalies dans les examens de laboratoire suivants chez quelques patients qui prenaient du baclofène : ASAT, phosphatases alcalines et glycémie (valeurs élevées dans tous les cas). Par conséquent, on doit faire les tests appropriés périodiquement chez les patients atteints de troubles hépatiques ou de diabète sucré afin de dépister tout changement dû au traitement dans la maladie sous-jacente.

Interactions médicamenteuses:

L'administration concomitante du baclofène et d'antidépresseurs tricycliques peut potentialiser les effets pharmacologiques du baclofène, donnant lieu à une hypotonie musculaire marquée.

L'utilisation conjointe des inhibiteurs de la MAO et du baclofène peut résulter en une augmentation des effets dépressifs sur le SNC; on recommande donc d'être prudent et d'ajuster la posologie d'un ou des deux agents en conséquence.

Vu que l'association de baclofène et d'un antihypertenseur accentuera probablement la baisse de la tension artérielle, la posologie de l'antihypertenseur doit être ajustée en conséquence.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson traités par le baclofène et par la lévodopa et la carbidopa, on a signalé plusieurs cas de confusion mentale, d'hallucinations et d'agitation.

On a rapporté de rares cas d'hyperglycémie avec le baclofène; il peut donc s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique (oral ou insuline) lorsqu'il est associé au phl-BACLOFEN.

Faire preuve de prudence lorsqu'on administre phl-BACLOFEN et du sulfate de magnésium (ou d'autres agents bloquants neuromusculaires), puisque théoriquement il peut y avoir synergie d'effet.

L'administration de médicaments ou de produits médicaux pouvant altérer considérablement la fonction rénale risque de réduire l'excrétion du baclofène et de produire des effets toxiques (voir la rubrique MISES EN GARDE, Atteinte rénale).

Allaitement:

Le baclofène est excrété dans le lait maternel. En règle générale, les patientes qui prennent un médicament ne devraient pas allaiter leur enfant.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables (p. ex., sédation et somnolence) se présentent le plus souvent au début du traitement, particulièrement lorsque la posologie est augmentée trop rapidement, lorsqu'on administre de trop fortes doses et lorsque les patients sont âgés. Toutefois, ces effets sont transitoires et on peut les soulager ou les éliminer en diminuant la posologie; ils sont rarement assez graves pour justifier l'arrêt du traitement. Dans le cas de patients âgés ou atteints de troubles cérébrovasculaires ou ayant des antécédents de maladies psychiatriques, il peut survenir des réactions plus graves telles qu'hallucinations et confusion.

Les effets indésirables le plus souvent associés au baclofène sont passagers et comprennent : somnolence, sédation, étourdissements, faiblesse et fatigue. Les autres réactions signalées comprennent :

Neuropsychiatriques:

Céphalées (< 10 %), insomnie (< 10 %), faiblesse musculaire, vertiges, lassitude, épuisement, tremblements, ataxie, dépression respiratoire, humeur euphorique, dépression, confusion, hallucinations, cauchemars, myalgie, nystagmus et, rarement ($\geq 0,01$ à < 0,1 %), excitation, paresthésie, acouphène, troubles de la parole, trouble de la coordination, rigidité, dystonie, vision embrouillée, strabisme, myosis, mydriase, diplopie, dysarthrie, crises épileptiques, baisse du seuil convulsif et très rarement (< 0,01 %), hypothermie.

Cardiovasculaires:

Hypotension (< 10 %), baisse du débit cardiaque et, rarement ($\geq 0,01$ à < 0,1 %), dyspnée, palpitations, douleurs à la poitrine et syncope.

Gastro-intestinaux:

Nausées (env. 10 %), constipation (< 10 %), troubles gastro-intestinaux, haut-le-cœur, vomissements, diarrhée sécheresse de la bouche et, rarement ($\geq 0,01$ à < 0,1 %), anorexie, dysgueusie, douleurs abdominales et sang occulte dans les selles confirmé par les tests.

Génito-urinaires:

Pollakiurie (< 10 %), énurésie, dysurie et, rarement ($\geq 0,01$ à < 0,1 %), incapacité à éjaculer, nycturie, hématurie, rétention urinaire et dysfonction érectile.

Autres:

Cas d'éruption cutanée, de prurit, d'urticaire, d'oedème de la cheville, d'hyperhydrose, de gain pondéral, de congestion nasale, de troubles de l'accommodation, de troubles visuels et, rarement ($\geq 0,01$ à < 0,1 %), d'anomalies de la fonction hépatique.

Certains patients ont présenté de la spasticité musculaire accrue, réaction paradoxale aux effets du médicament.

Une hypotonie musculaire assez grave pour rendre la marche et les mouvements difficiles peut se manifester, mais on obtient habituellement un soulagement en ajustant de nouveau la posologie. À cette fin, on peut réduire la dose du jour et augmenter la dose du soir.

Certains des symptômes du SNC et génito-urinaires peuvent être reliés à la maladie sous-jacente plutôt qu'au traitement médicamenteux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes:

Les symptômes du surdosage se manifestent surtout par une dépression du système nerveux central et comprennent : somnolence, affaiblissement de la conscience, dépression respiratoire, coma, crises convulsives, confusion, hallucinations, agitation, modifications du tracé électroencéphalographique (burst suppression pattern [alternance de dépressions et de bouffées paroxystiques] et ondes triphasiques), troubles de l'accommodation, absence des réflexes pupillaires, hypotonie musculaire, myoclonie, hyporéflexie ou aréflexie, hypotension ou hypertension, bradycardie, tachycardie ou arythmies cardiaques, hypothermie, vasodilatation périphérique, nausées, vomissements, diarrhée, salivation accrue, élévation de la glycémie et des taux de LDH, d'ASAT et des phosphatases alcalines.

Les signes et symptômes peuvent être aggravés par la prise concomitante de divers autres agents, par exemple, l'alcool, le diazépam et les antidépresseurs tricycliques.

Traitement:

Il n'y a pas d'antidote spécifique. Il convient d'administrer des mesures de soutien et un traitement symptomatique en cas de complications comme l'hypotension, l'hypertension, les convulsions, les troubles gastro-intestinaux ainsi que la dépression respiratoire ou cardiovasculaire.

Advenant la prise d'une dose potentiellement toxique, il faut envisager l'administration de charbon activé, surtout au cours de la période suivant immédiatement l'ingestion. La décontamination gastrique (p. ex., lavage gastrique) doit être envisagée, selon l'état clinique; elle est particulièrement

indiquée dans les 60 minutes suivant l'ingestion d'une surdose pouvant menacer le pronostic vital. En cas de coma ou de convulsions, intuber le patient avant d'amorcer la décontamination gastrique. Maintenir un débit urinaire élevé étant donné que phl-BACLOFEN (baclofène) est excrété principalement par les reins. À cette fin, administrer de fortes quantités de liquides et possiblement un diurétique. Une séance d'hémodialyse (prévue ou non) est indiquée dans le cas d'intoxication grave accompagnée d'insuffisance rénale (voir la rubrique MISES EN GARDE, Atteinte rénale). En cas de convulsions, administrer avec prudence du diazépam par voie i.v.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il faut adapter la dose de phl-BACLOFEN (baclofène) à chaque cas pour obtenir un effet thérapeutique optimal. Amorcer le traitement à la posologie la plus faible et augmenter progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal, d'habitude entre 40 mg et 80 mg par jour.

Le traitement doit être amorcé à raison de 15 mg par jour, de préférence en prises fractionnées.

On recommande de suivre le schéma posologique suivant :

5 mg, 3 f.p.j., pendant 3 jours

10 mg, 3 f.p.j., pendant 3 jours

15 mg, 3 f.p.j., pendant 3 jours

20 mg, 3 f.p.j., pendant 3 jours

Par la suite, il peut être nécessaire d'augmenter la dose ; toutefois la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 80 mg, soit 20 mg, 4 f.p.j.

On recommande d'administrer la plus petite dose qui donne un effet thérapeutique optimal. S'il ne se manifeste pas d'effets bénéfiques au cours d'une période d'essai raisonnable, on devra cesser graduellement l'administration du médicament (voir la rubrique MISES EN GARDE).

Atteinte rénale:

Vu que le baclofène est excrété inaltéré surtout par les reins, il faut l'administrer avec prudence en cas d'atteinte rénale, et généralement à dose réduite. Chez les patients dialysés, il convient de recourir à une dose particulièrement faible, de l'ordre de 5 mg par jour (voir la rubrique MISES EN GARDE – Atteinte rénale).

PRÉSENTATION

Comprimés phl-BACLOFEN :

10 mg : Comprimé blanc, de forme ovale, portant une ligne sécable sur un côté et l'inscription « BAC 10 » de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

20 mg : Comprimé blanc, de forme ovale, portant une ligne sécable d'un côté et l'inscription « BAC 20 » de l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Nom propre: Baclofène

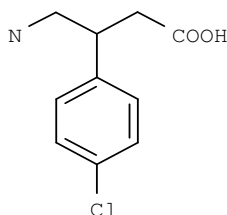
Nom chimiques:

- (i) l'acide 4-amino-3-(p-chlorophényl) butyrique
- (ii) acide β -(aminométhyl)-4-chlorobenzène propionique
- (iii) acide β -(aminométhyl)-p-chlorohydrocinnamique
- (iv) acide τ -amino- β -(p-chlorophényl) butyrique
- (v) β -(4-chlorophényl) GABA

Poids moléculaire: 213.66 g/mol

Formule moléculaire : C₁₀H₁₂ClNO₂

Structure moléculaire:



Description:

Le baclofène est une poudre cristalline blanc à blanc cassé, pratiquement sans odeur et avec un goût légèrement amer.

Le point de fusion (192 °C-193 °C) peut varier à cause de la formation d'un dérivé lactame avec la perte concomitante d'eau.

Le baclofène est légèrement soluble dans l'eau et très peu soluble dans les solvants organiques.

Les valeurs de pKa dans l'eau (5.0x10⁻³ moles/l) à 20 °C sont les suivantes:

$$\text{pKa1} = 3.87 + 0.1 \text{ (groupe carboxyl)}$$

$$\text{pKa2} = 9.62 + 0.1 \text{ (groupe amino)}$$

Stabilité et recommandations d'entreposage :

Conserver entre 15 °C et 30 °C

Protéger de la chaleur et de l'humidité.

phl-BACLOFEN doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDE COMPARATIVE DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude de biodisponibilité a été effectuée pour comparer les niveaux plasmique obtenus après l'administration orale d'une dose unique de deux formulations différentes de baclofène 20 mg chez 24 volontaires sains afin d'évaluer leur bioéquivalence.

Les résultats de cette étude ont démontré que le profil pharmacocinétique de la formulation de baclofène de Pharmel Inc. était presque superposable à celle du produit de référence, prouvant ainsi sa bioéquivalence.

Baclofène (1x 20 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90%)
ASC _T (ng•h./mL)	1727,36 1750,80 (16,9)	1643,22 1662,59 (15,4)	105,12	99,02-111,60
ASC _α (ng•h./mL)	1932,48 1955,94 (16,0)	1864,46 1888,63 (16,4)	103,65	97,58-110,10
C _{MAX} (ng/mL)	348,73 354,99 (18,9)	329,64 334,98 (18,0)	105,79	98,95-113,10
T _{MAX} [§] (h)	1,57 (0,70)	1,22 (0,75)		
T _{½el} [□] (h)	4,24 (1,09)	4,47 (1,23)		

- * Comprimés phl-BACLOFEN à 20 mg, Pharmel Inc.
† Comprimés Lioresal (baclofène) à 20 mg, Ciba-Geigy. (Acheté au Canada)
§ Expression de la moyenne géométrique (CV%)
□ Expression de la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

PHARMACOLOGIE

Le baclofène exerce un effet myorelaxant prononcé chez la souris, le lapin, le chat et le chien non anesthésiés. Des doses allant jusqu'à 10 mg/kg p.o. n'ont pas affecté la coordination des souris. Des doses intraveineuses de 1 ou 2 mg/kg ont abaissé de 50 % les réflexes spinaux polysynaptiques (fléchisseurs) chez les lapins et les chats anesthésiés. On a relevé une diminution semblable chez les chats décérébrés ou spinaux. Les réflexes spinaux monosynaptiques (extenseurs) ont été abaissés de 50 % avec une dose de 0,5 mg/kg i.v. chez des chats spinalisés, décérébrés ou anesthésiés. Le baclofène n'a pas eu d'effet direct sur les fibres alpha du nerf moteur, la transmission neuromusculaire ou la contraction des fibres musculaires extra-fasciculaires chez les chats anesthésiés. Une dose intraveineuse de 0,8 mg/kg a abaissé de 50 % l'activité tonique des neurones moteurs gamma chez des chats décérébrés. À des doses de 1 à 3 mg/kg, le baclofène a diminué ou éliminé la rigidité des chats décérébrés. Il n'a pas eu d'effet sur le fuseau musculaire désafférenté ni sur les récepteurs pulmonaires myotatiques à réaction lente chez des chats anesthésiés.

Le baclofène a produit des effets anticonvulsifs sur les convulsions provoquées par le thiosémi-carbazide et le pentétra-zol chez les souris, mais il n'a pas eu d'effet sur les convulsions provoquées par les électrochocs ou la strychnine.

Une dose intraveineuse de 3 à 6 mg/kg a produit un effet hypnotique chez le chien non anesthésié.

L'administration de fortes doses a entravé la respiration chez les souris, les lapins et les chiens. Des doses de 1 mg/kg i.v. ont produit une baisse de la tension artérielle chez les lapins et les chats anesthésiés, mais les doses de 3 mg/kg i.v. n'ont pas eu d'effet sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, l'ECG ou la respiration de chiens non anesthésiés.

Chez l'homme, une dose orale unique de 10 mg de baclofène est rapidement et presque entièrement absorbée, tandis que l'absorption d'une dose de 20 mg ou 40 mg est moins complète. Des études chez les animaux ont démontré que la distribution dans tout l'organisme est rapide, sauf dans le

SNC où les concentrations sont plus faibles que la moyenne. La diminution des concentrations dans le SNC est cependant plus lente que dans les autres tissus.

Environ 85 % de la dose orale unique du médicament est excrétée inaltérée dans l'urine. Le reste, soit 15 %, est désaminé en acide β -(p-chlorophényl)- γ -hydroxybutrique en moins de 24 heures. Le baclofène se lie à environ 30 % des protéines sériques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

ESPÈCE	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	i.v.	26 ± 6
Souris	p.o.	75 ± 22
Rat	i.v.	112 ± 14
Rat	p.o.	150 ± 18
Rat	s.c.	137 ± 17

Les symptômes toxiques chez les souris et les rats comprenaient l'ataxie, les convulsions cloniques-toniques et la paralysie respiratoire.

Toxicité subaiguë

Espèce	Sexe		N ^{bre} de groupe	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
	M	F						
Rat	20	20	4	5M 5F	0,5, 10; 20-80 (augmentations hebdomadaires de 10 mg/kg/jour)	p.o.	30 jours	Légère hypertrophie de la surrénale
Rat	10	10	5	2M 2F	Baclofène + diazepam: 0+ 0, 4 + 2, 20+10, 0 +10, 20+0	p.o.	30 jours	Aucun
Chien	8	8	4	2M 2F	0, 1, 2, 4-8 (double durant la dernière semaine)	p.o.	30 jours	Vomissements à toutes les doses, anorexie, salivation, ataxie, sédation, perte de poids

Toxicité chronique

Espèce	Sexe		N ^{bre} de groupe	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'étude	Effets toxiques
	M	F						
Rat	80	80	4	20M 20F	0,5, 20-160, 40-500	p.o.	1an	Perte de poids, légère alopecie, incontinence urinaire aux doses moyennes et élevées. Moyenne des rapports neutrophile/lymphocyte élevée et ASAT élevée aux doses moyennes et élevées
Rat	280	280	1	Témoins: 100M 100F	0,5, 25-50, 50-100	p.o.	1an	Diminution de gain pondéral. Polyurie proportionnelle à la dose.

Espèce	Sexe	N ^{bre} de	N ^{bre}	Dose mg/kg/jour	Voie	Durée	Effets toxiques
		3	Sous étude: 60M 60F				Augmentation de l'incidence des kystes ovariens liée à la dose.
Chien	12 12	4	3M 3F	0, 2-4, 3-6, 4-12	p.o.	1 an	Vomissements transitoires, sédation, convulsions et collapsus cardiovasculaire (un seul animal), hypertrophie légère de la surrénale possible, faiblesse ou paralysie des membres postérieurs.

TÉRATOLOGIE ET ÉTUDES DE REPRODUCTION

Rat: on a administré des doses de 4,4 à 5 mg/kg/jour et 17,7 à 21,3 mg/kg/jour par voie orale à deux groupes de rates avant l'accouplement, durant l'accouplement, la gestation et la lactation. Le seul effet significatif relevé a été une diminution dans la portée et de la survivance des petits dans le groupe qui prenait des doses élevées, possiblement due à une agalaxie. Dans une autre étude chez des rates, on a administré des doses de 5 et 10 mg/kg/jour par gavage durant le dernier trimestre de la grossesse et durant la période d'allaitement. Cinq des 31 mères dans le groupe qui prenaient la dose élevée ont accusé une perte de poids sévère du 15^e au 21^e jour de gestation, de l'agalaxie, et toute la portée de ces animaux mourut en moins de deux jours après la mise bas.

Rat et souris : on a administré des doses de 5 et 20 mg/kg/jour par gavage à deux groupes de rates gravides, du 6^e au 15^e jour de gestation. La seule constatation significative a été la présence d'hernies abdominales chez 4/160 des foetus des rates recevant des doses élevées. Dans une seconde étude semblable, 1/229 des foetus témoin et 6/293 des foetus des mères qui recevaient

20 mg/kg/jour avaient des hernies abdominales. Dans une autre étude similaire chez des souris, ces lésions ne se sont pas présentées.

La moyenne des mort-nés et des nouveau-nés viables n'a pas différencié appréciablement entre le groupe témoin et le groupe sous médication. Le poids moyen des nouveau-nés du groupe qui prenait la dose élevée a été considérablement réduit.

Lapin : on a administré des doses de 1, 5 et 10 mg/kg/jour par gavage à des groupes de lapines à partir du 6^e jour jusqu'au 18^e jour de la gestation. Il y a eu une fréquence accrue dans la non-ossification des noyaux phalangiens des pattes de devant et de derrière chez les foetus du groupe qui prenait la dose élevée.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

1. Faigle JW, and Keberle H:
The chemistry and kinetics of LIORESAL*.
Postgrad. Med. J. (1972); (October Suppl.):9-13.
2. Pinto O de S, Polikar M, and Debono G:
Results of international clinical trials with LIORESAL*.
Postgrad. Med. J. (1972); (October Suppl.): 18-23.
3. Pierau FK, and Zimmerman P:
Action of a GABA-derivative on postsynaptic potentials and membrane properties of cats' spinal motoneurons.
Brain Research (1973); 54: 376-380.
4. Fehr HU, and Bein HJ:
Sites of action of a new muscle relaxant (baclofen, LIORESAL* , CIBA 34 647-Ba).
J. Int. Med. Res. (1974); 2: 36-47.
5. Lapierre YD, Elie R, and Tetreault L:
The antispastic effects of Ba 34647 (B-4-p-chlorophenyl-Y-aminobutyric acid). A GABA derivative.
Curr. Ther. Res. (1974); 16(10): 1059-1068.
6. Benecke R, and Meyer-Lohmann J:
Effects of an antispastic drug [B-(4-chlorophenyl)-Y-amino- butyric acid] on Renshaw cell activity.
Neuropharmacology (1974); 13: 1067-1075.
7. Brogden RN, Speight TM, and Avery GS:
Baclofen: A preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity.
Drugs (1974); 8: 1-14.
8. Knutsson E, Lindblom U, and Martensson A:
Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (LIORESAL*) at optimal therapeutic responses in spastic paresis.
J. Neurol. Sci. (1974); 23: 473-484.

9. From A, and Heltberg A:
A double-blind trial with baclofen (LIORESAL*) and diazepam in spasticity due to multiple sclerosis.
Acta Neurol. Scandinav. (1975); 51: 158-166.
10. Abiog RO, Reyes OL, and Tan JC:
Baclofen and diazepam in spinal spasticity: Assessment of therapeutic efficacy .
Arch.phys.Med. (1981): 62 (10); 504.
11. Hattab JR:
Review of European clinical trials with baclofen.
Spasticity Disordered Motor Control Internat. Symp., Scottsdale, Ariz. (1979). Ed. by RG Feldman, RR Young, WP Koella. Miami, Fla., Symposia Specialists, 1980, pp. 71-85.
12. Monographie de produit: Lioresal (Baclofen), Novartis Pharmaceuticals Canada inc, date de révision 29 juin 2011, numéro de control : 141384.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENT DESTINÉS
AUX CONSOMMATEURS**

**Pr phl-BACLOFEN
Comprimés de baclofène, USP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de phl-BACLOFEN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de phl-BACLOFEN. 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:

phl-BACLOFEN fait partie d'une classe de médicaments appelés *relaxants musculaires*.

phl-BACLOFEN est utilisé pour réduire et soulager la tension musculaire excessive (spasmes) causée notamment par la sclérose en plaques et les lésions ou autres affections de la moelle épinière.

Les effets de ce médicament:

En provoquant le relâchement des muscles, phl-BACLOFEN soulage la douleur, ce qui accroît votre capacité à vous mouvoir et vous permet ainsi de vaquer plus facilement à vos activités quotidiennes tout en facilitant les traitements de physiothérapie.

Communiquez avec votre médecin pour toute question sur le mode d'action de phl-BACLOFEN ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament vous a été prescrit.

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

Vous ne devez pas prendre phl-BACLOFEN si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au baclofène ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce produit (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux importants** » ci-après).

Si tel est votre cas, informez-en votre médecin sans prendre phl-BACLOFEN.

Si vous croyez être allergique à ces ingrédients, demandez conseil à votre médecin.

L'ingrédient médicinal:

Le baclofène est l'ingrédient actif de phl-BACLOFEN.

Les ingrédients non médicinaux importants:

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, dioxyde de silice colloïdal, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium.

La présentation:

Comprimés : 10 mg et 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser phl-BACLOFEN si:

- vous souffrez d'une maladie du rein. Votre médecin déterminera si phl-BACLOFEN constitue un traitement approprié dans votre cas;
- vous souffrez d'épilepsie (convulsions);
- vous avez des douleurs aiguës à l'estomac (ulcère) ou aux intestins, des difficultés respiratoires, une maladie du foie, ou une mauvaise circulation sanguine dans le cerveau;
- vous prenez des médicaments contre l'arthrite ou la douleur (voir la section « **Interactions médicamenteuses** »);
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous souffrez d'une maladie mentale accompagnée de confusion ou de dépression;
- vous êtes diabétique.

Personnes âgées ou présentant une mauvaise circulation sanguine dans le cerveau

Si vous faites partie de l'un de ces groupes, vous pourriez être davantage exposé aux effets secondaires de ce médicament. C'est pourquoi votre médecin exercera une surveillance étroite de votre état et, au besoin, ajustera votre dose de phl-BACLOFEN.

Enfants et adolescents

La sûreté d'emploi de phl-BACLOFEN n'a pas été établie chez les enfants de moins de 12 ans. On recommande donc de ne pas utiliser ce produit chez les enfants.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament, quel qu'il soit.

Vous ne devez pas prendre phl-BACLOFEN si vous êtes enceinte, à moins que votre médecin vous ait conseillé de le faire. Si vous êtes enceinte, si vous prévoyez le devenir ou si vous allaitez, dites-le à votre médecin. Il discutera avec vous des risques associés à la prise de phl-BACLOFEN pendant la grossesse ou l'allaitement. L'emploi de phl-BACLOFEN durant la grossesse peut entraîner chez le nouveau-né des symptômes de sevrage du médicament se manifestant quelque temps après l'accouchement; dans le cas d'un nouveau-né en particulier, le principal symptôme observé était les convulsions généralisées

Capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines

phl-BACLOFEN peut entraîner des étourdissements, de la somnolence ou des troubles visuels chez certains patients. Si vous ressentez de tels effets, vous ne devez pas conduire de véhicule, utiliser de machine ni pratiquer des activités nécessitant toute votre attention.

Autres mesures de sécurité

Avant de subir toute intervention chirurgicale (même chez le dentiste) ou de recevoir un traitement d'urgence, dites au médecin ou au dentiste que vous prenez phl-BACLOFEN.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec phl-BACLOFEN, notamment:

- l'alcool;
- les sédatifs;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression);

- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson;
- les médicaments contre l'arthrite ou la douleur.

Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre (que vous achetez sans ordonnance).

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant votre traitement par phl-BACLOFEN.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

Suivez attentivement les directives de votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée.

Dose appropriée de phl-BACLOFEN:

Le traitement doit habituellement être amorcé avec une dose de 15 mg par jour, de préférence en prises fractionnées. La dose doit ensuite être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal, soit entre 40 mg et 80 mg par jour, en prises fractionnées.

Votre médecin pourrait vous prescrire une dose différente de celles qui sont mentionnées ci-dessus. Dans ce cas, suivez attentivement ses directives.

Votre médecin vous dira exactement combien de comprimés phl-BACLOFEN vous devez prendre.

D'après la façon dont vous répondez au traitement, votre médecin pourrait vous suggérer de prendre une dose plus élevée ou moins élevée.

Quand prendre phl-BACLOFEN:

Le fait de prendre phl-BACLOFEN à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier votre médicament.

Comment prendre phl-BACLOFEN:

Assurez-vous de prendre votre médicament régulièrement et de suivre attentivement les directives de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles et de réduire les risques d'effets secondaires.

Pendant combien de temps doit-on prendre phl-BACLOFEN:

Suivez attentivement les directives de votre médecin.

Pour toute question sur la durée de votre traitement par phl-BACLOFEN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

N'interrompez jamais brusquement votre traitement par phl-BACLOFEN sans en avoir d'abord parlé à votre médecin. Il vous dira comment et à quel moment cesser de prendre votre médicament. Une interruption brusque du traitement pourrait aggraver votre état.

Si vous interrompez brusquement votre traitement, vous pourriez éprouver les symptômes suivants : nervosité, sentiment de confusion, hallucinations, pensées ou comportements anormaux, convulsions, contractions ou secousses musculaires involontaires, augmentation du rythme cardiaque et élévation de la température corporelle. Les tensions musculaires excessives (spasmes) pourraient également s'aggraver.

Surdosage:

En cas 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.

Si vous avez pris accidentellement un nombre beaucoup plus élevé de comprimés que la quantité prescrite par votre médecin, vous devez recevoir immédiatement un traitement médical d'urgence, même si vous vous sentez bien.

Les principaux symptômes du surdosage sont les suivants : somnolence, difficultés respiratoires, troubles de la conscience et perte de conscience (coma).

Le surdosage peut également occasionner les symptômes suivants : sentiment de confusion, hallucinations, agitation, convulsions, vision floue, faiblesse musculaire inhabituelle, contractions musculaires involontaires, abolition ou diminution des réflexes, haute pression (hypertension) ou basse pression (hypotension), battements cardiaques trop lents, trop rapides ou irréguliers, faible température

corporelle, nausées, vomissements, diarrhée ou salivation excessive.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. Cependant, s'il est bientôt l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre horaire de traitement habituel. Ne doublez pas la dose. Si vous avez oublié de prendre plusieurs doses de ce médicament, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, phl-BACLOFEN peut causer des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients. Ces effets secondaires sont souvent légers et se présentent le plus souvent au début du traitement. En général, toutefois, ils disparaissent au bout de quelques jours.

Effets secondaires très fréquents

Ces effets secondaires peuvent toucher plus de 1 patient sur 10.

- Somnolence, sédation;
- nausées.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommoder gravement, **communiquez avec votre médecin.**

Effets secondaires fréquents

Ces effets secondaires peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 100.

- Sensation d'être sur le point de s'évanouir, fatigue, épuisement, étourdissements, maux de tête, insomnie, faiblesse dans les bras et les jambes, douleurs musculaires, mouvements involontaires des yeux, sécheresse de la bouche;
- troubles digestifs, haut-le-cœur, vomissements, constipation, diarrhée;
- sudation excessive;
- urines plus abondantes que la normale, énurésie nocturne (émission involontaire d'urine pendant la nuit).

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommoder gravement, **communiquez avec votre médecin.**

Effets secondaires rares

Ces effets secondaires peuvent toucher de 1 à 10 patients sur 10 000.

- Picotement ou engourdissement des mains et/ou des pieds, troubles de la parole, anomalie du goût;
- douleur à l'abdomen;
- diminution soudaine du volume des urines;
- incapacité à obtenir ou à maintenir une érection (impuissance).

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode gravement, **communiquez avec votre médecin.**

Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et assurez vous d'obtenir un traitement médical d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Troubles respiratoires		√	
	Sentiment de confusion		√	
	Sentiment d'euphorie (bien-être intense)		√	
	Sentiment de tristesse (dépression)		√	
	Troubles de la coordination ayant une incidence sur l'équilibre, la marche, ainsi que sur les mouvements des membres et/ou des yeux et/ou la parole (signes d'ataxie)		√	
	Tremblements		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et assurez vous d'obtenir un traitement médical d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Hallucinations		√	
Cauchemars		√	
Vision floue/troubles de la vue		√	
Essoufflement au repos ou à l'effort, enflure des jambes et fatigue (signes d'une diminution du débit cardiaque)		√	
Basse pression (hypotension).		√	
Éruption cutanée		√	
Difficulté à uriner, douleur en urinant ou diminution soudaine du volume des urines		√	
Rare	Douleur à l'abdomen, coloration jaune de la peau ou des yeux accompagnées de fatigue (signes de problèmes au foie)		√
	Convulsions		√
Très rare	Faible température corporelle		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de phl-BACLOFEN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez ce produit entre 15 °C et 30 °C
- Gardez les comprimés à l'abri de la chaleur et de l'humidité.
- Ne prenez pas phl-BACLOFEN après la date de péremption figurant sur le flacon.
- Conservez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678- 6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet .

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de votre état.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel Inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pharmel Inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision: 6 février 2013