



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 25 octobre 2006).

LIORESAL 10 mg, comprimé sécable
B/50 (CIP : 317 161-8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

baclofène
Code ATC : M03BX01 (Myorelaxant à action centrale)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 16/12/1997

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

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

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (Cumul mobile annuel : Mai 2011), LIORESAL a fait l'objet de 127 000 prescriptions (dans la sclérose en plaques dans 20% des cas). La posologie moyenne est de 3,4 comprimés/jour. La durée moyenne de traitement est de 43,3 jours.

Analyse des données disponibles

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données d'efficacité.
Les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrent la période du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2009. Au cours de cette période, l'estimation du nombre de patients exposés est de 93 278 patients-années ; 128 notifications d'événements indésirables ont été rapportées en France dont 80 cas graves. Des modifications du RCP (rectificatif du 24 septembre 2009) ont été intégrées aux paragraphes 4.2, 4.3, 4.4, 4.8 et 4.9 (voir en annexe).

Les données acquises de la science sur le traitement médicamenteux de la spasticité¹ et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 15 février 2006.

Réévaluation du service médical rendu

Les causes de la spasticité sont les atteintes du système nerveux central (cerveau ou moelle), de type vasculaire, traumatique, infectieux ou dégénératif. La spasticité peut provoquer des lésions cutanées, des lésions articulaires, favoriser la survenue de rétractions musculo-tendineuses. Toutes ces complications sont sources de douleurs et donc d'accroissement de la spasticité. La spasticité peut rendre difficile voire impossible la station debout, les transferts, la marche, la préhension, l'habillage, la toilette. Les fonctions vésico-sphinctériennes et génito-sexuelles peuvent aussi être altérées. En termes de handicap et de qualité de vie, le retentissement de la spasticité peut être important.

Les traitements médicamenteux doivent être le plus souvent envisagés comme n'étant qu'une composante d'un programme thérapeutique devant associer à des degrés divers : kinésithérapie, ergothérapie, appareillage, auto-rééducation, chirurgie orthopédique et neurochirurgie. En cas de spasticité diffuse gênante, l'administration de produits antispastiques comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (ATU) ou les benzodiazépines (hors AMM) peut être proposée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ses indications est moyen.
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste modéré** dans chacune des indications.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 30%

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

¹ « Traitements médicamenteux de la spasticité » Recommandations de Bonne Pratique - Afssaps, juin 2009.

Sections du RCP	Modifications du RCP	
	Version 13	Version 15 Rectificatif du 24 Septembre 2009
<u>4.2 Posologie et mode d'administration</u>	<p><u>Durée d'administration</u></p> <p>Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.</p> <p><u>Chez l'adulte</u> : débiter par 5 mg (1/2 comprimé) 3 fois par jour, et augmenter tous les 3 jours de 5 mg 3 fois par jour jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour en trois prises.</p> <p>Coût du traitement journalier : traitement d'entretien 0,42 à 1,04 euro.</p> <p>En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes.</p> <p>Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.</p> <p><u>Chez l'enfant à partir de 6 ans</u> : le traitement est initié avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour. Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant.</p> <p>A titre indicatif, le dosage quotidien usuel d'entretien, varie entre 0,75 et 2 mg/kg de poids corporel en trois prises.</p>	<p><u>Durée d'administration</u></p> <p>Adaptée individuellement, la posologie est lentement progressive.</p> <p>La dose la plus faible possible compatible avec une réponse optimale est recommandée.</p> <p>Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint après 6 à 8 semaines de traitement aux doses maximales, le traitement sera réévalué. En cas d'arrêt du traitement, celui-ci devra être progressif (en 1 à 2 semaines, par paliers de 10 ou 15 mg) (voir rubrique 4.4). Si les symptômes réapparaissent, le traitement doit être repris à la dose antérieure.</p> <p><u>Chez l'adulte</u> : débiter par 15 mg par jour en 2 à 3 prises et augmenter les doses progressivement (par exemple 15 mg tous les 3-4 jours) jusqu'à obtention de la dose quotidienne qui se situe entre 30 et 75 mg par jour. Une prise au coucher peut être recommandée dans les cas d'une spasticité douloureuse nocturne.</p> <p>En milieu hospitalier, des posologies journalières de 100 à 120 mg peuvent être atteintes.</p> <p>Au cours de rééducation des spasticités neurologiques, une posologie journalière de 30 à 40 mg est souvent suffisante.</p> <p><u>Chez l'enfant à partir de 6 ans</u> : le traitement est initié avec de très faibles doses de l'ordre de 0,3 mg/kg/jour de préférence en 2 à 3 prises. Compte tenu des doses recommandées et des présentations disponibles, LIORESAL ne convient pas aux enfants de moins de 33 kg.</p> <p>Le dosage quotidien doit être augmenté avec précaution par période d'une à deux semaines jusqu'à la posologie optimale pour l'enfant.</p> <p>A titre indicatif, le dosage quotidien usuel d'entretien, varie entre 0,75 et 2 mg/kg de poids corporel en trois prises.</p> <p>La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 40 mg par jour</p>

	<p><u>Sujets âgés</u> : afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées. Il en est de même pour les sujets souffrant de spasticité d'origine cérébrale.</p> <p><u>Sujet insuffisant rénal ou hémodialysé</u> : choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.</p> <p>L'arrêt du traitement se fera progressivement.</p>	<p>chez les enfants de moins de 8 ans. Chez les enfants de plus de 8 ans, une dose maximale de 60 mg/ jour peut être administrée.</p> <p><u>Sujets âgés et patients avec une spasticité d'origine cérébrale ou médullaire</u> : afin de diminuer la fréquence d'apparition des effets indésirables, l'administration d'une dose initiale plus faible et son augmentation progressive sous surveillance sont recommandées.</p> <p><u>Sujet insuffisant rénal ou dialysés</u> : choisir une posologie quotidienne initiale d'environ 5 mg/jour. Des signes et symptômes de surdosage ont été rapportés avec des doses supérieures à 5 mg par jour.</p>
<p><u>4.3 Contre indication</u></p>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients - enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge - hypersensibilité ou intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten) <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse</p> <p><u>Mises en garde</u></p>	<p>Ce médicament est contre-indiqué dans le cas suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité connue au baclofène ou à l'un des excipients - enfant de moins de 6 ans, en raison de la forme pharmaceutique non adaptée avant cet âge - hypersensibilité ou intolérance au gluten en raison de la présence d'amidon de blé (gluten) - chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque) <p>Ce médicament est généralement déconseillé au cours du premier trimestre de la grossesse.</p> <p><u>Mises en garde</u></p> <p>LIORESAL sera administré uniquement si le bénéfice est supérieur au risque. L'apparition d'effets indésirables (notamment somnolence et léthargie) doit être surveillée chez les patients à risque (multi-</p>
<p><u>4.4 Mises en garde</u></p>		

<p><u>spéciales</u> et <u>précautions</u> <u>d'emploi</u></p>	<p>Ne pas interrompre brutalement le traitement : en effet des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.</p> <p>Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.</p> <p>L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Utilisation prudente chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire.</p>	<p>déficients, AVC graves, insuffisance rénale terminale).</p> <p>Ne pas interrompre brutalement le traitement ; en effet des états confusionnels, psychotiques, maniaques ou paranoïdes, des hallucinations, des convulsions voire un état de mal épileptique, des dyskinésies ont été observés à l'arrêt brutal du traitement.</p> <p>Le risque de dépression respiratoire lors de la co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC est augmenté. Une surveillance particulière des fonctions respiratoires et cardio-vasculaires est essentielle chez les patients souffrant de maladies cardio-pulmonaires ou de parésie des muscles respiratoires.</p> <p>L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de porphyrie, par extrapolation à partir de données animales.</p> <p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque.</p> <p>L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les patients atteints de maladie coeliaque.</p> <p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les patients atteints de maladie coeliaque.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Utilisation prudente chez les patients insuffisants hépatiques, ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, de troubles rénaux, de troubles psychotiques, d'états confusionnels, de dépression, d'affection vasculaire cérébrale, d'insuffisance respiratoire.</p> <p>LIORESAL doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant</p>
---	--	--

	<p>Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance.</p> <p>Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.</p> <p>En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires.</p> <p>Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit être prudente.</p>	<p>rénal et ne peut être administré lors d'une insuffisance rénale terminale que si le bénéfice est supérieur au risque.</p> <p>Des précautions particulières sont nécessaires lorsque LIORESAL est associé à des médicaments qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement contrôlée et le dosage quotidien de LIORESAL doit être ajusté pour prévenir la toxicité du baclofène. Les patients doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité (ex : somnolence, léthargie) (cf. Surdosage).</p> <p>Chez les patients épileptiques souffrant de spasticité, poursuivre le traitement anti-épileptique et renforcer la surveillance.</p> <p>Lors d'une hypertonie sphinctérienne préexistante, la survenue possible d'une rétention aiguë d'urine nécessite une utilisation prudente du baclofène.</p> <p>En cas d'affections hépatiques ou de diabète, des contrôles réguliers des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la glycémie sont nécessaires.</p> <p>Lorsque la spasticité est nécessaire pour permettre la station debout ou une marche équilibrée, l'utilisation du baclofène doit être prudente.</p>
<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p>	<p>Survenant le plus souvent en début de traitement (ex. sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.</p> <p>Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.</p> <p>Le seuil épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent survenir</p>	<p>Survenant le plus souvent en début de traitement (ex. sédation) lors d'une augmentation trop rapide de la posologie ou d'utilisation de doses trop élevées, ils sont le plus souvent transitoires et peuvent être atténués ou supprimés par une réduction de la posologie. Ils imposent rarement l'arrêt du traitement.</p> <p>Ils sont parfois plus sévères chez les personnes âgées, ou ayant des antécédents psychiatriques ou des troubles vasculaires cérébraux.</p> <p>Le seuil épileptogène pouvant être abaissé, des crises peuvent</p>

<p>en particulier chez les épileptiques.</p> <p>Une augmentation paradoxale de la spasticité peut être observée chez certains patients.</p> <p>Estimation d'incidence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Affection du système nerveux</u> : <ul style="list-style-type: none"> · très fréquent : sédation; somnolence surtout en début de traitement, asthénie, · fréquent : dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, · rare : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale, · très rare : hypothermie dose dépendante. - <u>Affections oculaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : troubles de l'accommodation. - <u>Affections cardiaques</u> <ul style="list-style-type: none"> · rare : bradycardie. - <u>Affections vasculaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : hypotension. - <u>Affections gastro-intestinales</u> <ul style="list-style-type: none"> · très fréquent : nausées, · fréquent : vomissements, constipation, diarrhées, · rare : douleurs abdominales, anorexie. - <u>Affections hépato-biliaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · rare : fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases). 	<p>survenir en particulier chez les épileptiques.</p> <p style="text-align: center;">/</p> <p>Estimation d'incidence : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Affections du système nerveux</u> : <ul style="list-style-type: none"> · très fréquent : sédation, somnolence surtout en début de traitement, asthénie, · fréquent : dépression respiratoire, confusion, vertiges, céphalées, insomnie, état euphorique, dépression, ataxie, tremblements, hallucinations, sécheresse buccale, · rare : paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène, hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale, · très rare : hypothermie dose dépendante. - <u>Affections oculaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : troubles de l'accommodation. - <u>Affections cardiaques</u> <ul style="list-style-type: none"> · rare : bradycardie. - <u>Affections vasculaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : hypotension. - <u>Affections gastro-intestinales</u> <ul style="list-style-type: none"> · très fréquent : nausées, · fréquent : vomissements, constipation, diarrhées, · rare : douleurs abdominales, anorexie. - <u>Affections hépatobiliaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · rare : fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases).
---	---

<p>4.9 Surdosage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : hyperhidrose, éruption cutanée. - <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : aggravation d'une dysurie préexistante. <p>Signes cliniques d'un surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> · troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, · hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires. · d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées. <p>Conduite à tenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> · il n'existe pas d'antidote spécifique · arrêt immédiat du traitement, · transfert immédiat en milieu hospitalier, · élimination rapide du produit ingéré. Les patients comateux ou convulsivants devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. <ul style="list-style-type: none"> · traitement symptomatique des défaillances viscérales, · en cas de convulsions, administrer du diazépam IV avec précaution. 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : hyperhidrose, éruption cutanée. - <u>Affections du rein et des voies urinaires</u> <ul style="list-style-type: none"> · fréquent : aggravation d'une dysurie préexistante. <p>Signes cliniques d'un surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> · troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma, · hypotonie musculaire qui peut durer pendant 72 heures, pouvant atteindre les muscles respiratoires. · d'autres manifestations à type de confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsion, modification de l'EEG (tracé de type « bouffées suppressives » et des ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie peuvent être observées. <p>Conduite à tenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> · il n'existe pas d'antidote spécifique · arrêt immédiat du traitement, · transfert immédiat en milieu hospitalier, · élimination rapide du produit ingéré. Les patients comateux ou convulsivants devront être intubés avant la mise en route d'une évacuation gastrique. En complément de l'interruption du traitement, une hémodialyse non programmée peut être envisagée comme alternative chez les patients présentant une toxicité sévère due au baclofène. L'hémodialyse facilite l'élimination du baclofène, soulage les symptômes cliniques de surdosage et raccourcit le temps de guérison chez ces patients. · traitement symptomatique des défaillances viscérales, · en cas de convulsions, administrer du diazépam IV avec précaution.
-----------------------------	---	---