

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) baklofenu (perorálního) byly přijaty tyto vědecké závěry:

V návaznosti na kumulativní přehled všech hlášení týkajících se syndromu centrální spánkové apnoe v souvislosti s baklofenem dospěl výbor PRAC k závěru, že předložený soubor údajů podporuje důkazy o příčinné souvislosti mezi tímto syndromem a baklofenem. I když výbor uznal, že alkohol je rizikovým faktorem „syndromu spánkové apnoe“, souhlasil s nutností provedení změn v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku ve smyslu zařazení tohoto nežádoucího účinku s frekvencí „není známo“ a doplnění vysvětlující poznámky pod čarou.

Výbor PRAC dále konstatoval, že kumulativní kritická analýza případů rhabdomyolýzy a souvisejících pojmů je důkazem příčinné souvislosti, a to jak s předávkováním baklofenem, tak s náhlým vysazením baklofenu. Výbor se proto domnívá, že je zapotřebí pozměnit body 4.4 a 4.9 ve smyslu doplnění „rhabdomyolýzy“ jako možného důsledku náhlého vysazení baklofenu a předávkování baklofenem.

Na základě přezkumu případů toxické encefalopatie v souvislosti s baklofenem výbor PRAC konstatoval, že většina hlášených případů nastala v důsledku podávání baklofenu pacientům s terminální fází onemocnění ledvin nebo zhoršenou funkcí ledvin v dávce převyšující doporučenou dávku uvedenou v souhrnu údajů o přípravku. Pacienti vykazovali příznaky předávkování baklofenem, z nichž většina byla neurologické povahy. Výbor je proto toho názoru, že je nutné provést změnu bodu 4.4 s cílem optimalizovat upozornění a opatření pro použití u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Výbor PRAC proto s přihlédnutím k údajům uvedeným v přezkoumávaných zprávách PSUR dospěl k závěru, že změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující perorální baklofen jsou nezbytné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se baklofenu (perorálního) skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících baklofen (v perorální formě) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem baklofenu (perorálního) nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění je třeba pozměnit takto:

Náhlé vysazení léku:

„Pokud se neobjeví závažné nežádoucí účinky, má se léčba vždy ukončovat postupně snižováním dávky v průběhu jednoho až dvou týdnů. Při náhlém ukončení léčby pomocí Lioresalu byla zvláště po jeho dlouhodobém podávání hlášena úzkost a stavy zmatenosti, delirium, halucinace, psychotické, manické nebo paranoidní stavy, konvulze (status epilepticus), dyskineze, tachykardie, hypertermie, **rhadbomyolýza** a v důsledku tzv. rebound fenoménu dočasné zhoršení spasticity.“

- Bod 4.4

Upozornění je třeba pozměnit takto:

Porucha funkce ledvin:

„U pacientů s poruchou funkce ledvin se musí baklofen používat s opatrností a podává se pouze pacientům v terminální fázi ledvinového selhání, kdy přínos takového podávání převáží nad jeho riziky (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). **Neurologické známky a příznaky předávkování včetně klinických projevů toxické encefalopatie (jako je zmatenost, dezorientace, somnolence a snížená hladina vědomí) byly pozorovány u pacientů s poruchou funkce ledvin užívajících perorální baklofen v dávkách vyšších než 5 mg denně. Pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledováni, aby bylo možné neprodleně diagnostikovat časný příznaky toxicity.**

Zvláštní opatrnost je nezbytná při kombinování baklofenu s léčivými látkami či přípravky, které mohou významně ovlivňovat funkce ledvin. Funkce ledvin se musí pečlivě monitorovat a denní dávku baklofenu je nutno upravit tak, aby se předešlo toxicitě po podání baklofenu.“

[....]

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ s frekvencí „není známo“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek **„syndrom spánkové apnoe“**.

Nežádoucí účinek má být doplněn touto vysvětlující poznámkou pod čarou: **„* Případy syndromu centrální spánkové apnoe byly v souvislosti s baklofenem ve vysokých dávkách (≥ 100 mg) pozorovány u pacientů, kteří jsou závislí na alkoholu.“**

- Bod 4.9

Znění je třeba přeformulovat takto:

[....]

„Také se může objevit: zmatenost, halucinace, agitovanost, konvulze, změny EEG (tzv. "burst suppression pattern" a třífázové vlny), poruchy akomodace, porucha pupilárního reflexu,

generalizovaná svalová hypotonie, myoklonie, hyporeflexie nebo areflexie, konvulze, periferní vazodilatace, hypotenze nebo hypertenze, bradykardie, tachykardie nebo srdeční arytmie, hypotermie, nauzea, zvracení, průjem, hypersalivace, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, SGOT a AP, **rhabdomyolýza**.“

Příbalová informace

- Bod 4 „Možné nežádoucí účinky“

Rovněž hlášené (frekvence není známo)

Potíže s dýcháním během spánku (syndrom spánkové apnoe)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	5. srpna 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. října 2017