

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βακλοφαίνη (από του στόματος), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Κατόπιν αθροιστικής επανεξέτασης όλων των αναφορών περιστατικών συνδρόμου κεντρικής υπνικής άπνοιας, η PRAC συμπέρανε ότι το παρασχεθέν σύνολο δεδομένων υποστηρίζει τα στοιχεία αιτιακής σχέσης με τη βακλοφαίνη. Ενώ αναγνωρίζει ότι το αλκοόλ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το «σύνδρομο υπνικής άπνοιας», η Επιτροπή συμφώνησε ότι επιβάλλονται τροποποιήσεις στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ με συμπερίληψη της συγκεκριμένης ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου, με ένδειξη συχνότητας «άγνωστη», συνοδευόμενη από επεξηγηματική υποσημείωση.

Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι μια αθροιστική κριτική ανάλυση περιστατικών ραβδομύλωσης και σχετικών όρων παρείχε στοιχεία όσον αφορά την αιτιακή σχέση στο πλαίσιο υπερδοσολογίας βακλοφαίνης και απότομης διακοπής της βακλοφαίνης. Συνεπώς, η Επιτροπή εξέφρασε τη γνώμη ότι απαιτούνται τροποποιήσεις στις παραγράφους 4.4 και 4.9, καθώς και η προσθήκη της «ραβδομύλωσης» ως πιθανής συνέπειας της απότομης διακοπής της βακλοφαίνης και της υπερδοσολογίας βακλοφαίνης, αντίστοιχα.

Τέλος, βάσει επανεξέτασης των περιστατικών τοξικής εγκεφαλοπάθειας με τη βακλοφαίνη, η PRAC επεσήμανε ότι η πλειονότητα των αναφερθέντων περιστατικών προέκυψαν εξαιτίας της χορήγησης βακλοφαίνης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου ή προβλήματα στη νεφρική λειτουργία έπειτα από δόση υψηλότερη από αυτήν που συνιστάται στην ΠΧΠ. Οι ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα υπερδοσολογίας βακλοφαίνης, η πλειονότητα των οποίων ήταν νευρολογικής φύσης. Συνεπώς, η Επιτροπή είναι της γνώμης ότι απαιτείται μια τροποποίηση στην παράγραφο 4.4 για τη βελτιστοποίηση των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων για τη χρήση στον πληθυσμό με νεφρική ανεπάρκεια.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν από του στόματος βακλοφαίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βακλοφαίνη (από του στόματος), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βακλοφαίνη (από του στόματος) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βακλοφαίνη (από του στόματος) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση, ως εξής:

Απότομη διακοπή:

«Η θεραπεία πρέπει πάντα (εκτός εάν εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες) να διακόπτεται σταδιακά με διαδοχικές μειώσεις της δόσης για διάστημα περίπου 1-2 εβδομάδων. «Με την απότομη διακοπή του Lioresal, ειδικά μετά από μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, έχουν αναφερθεί άγχος και συγγυτική κατάσταση, παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, ψυχωσική διαταραχή, μανία ή παράνοια, σπασμοί (status epilepticus), δυσκινησία, ταχυκαρδία, υπερθερμία, ραβδομυόλυση και προσωρινή επιδείνωση της σπαστικότητας ως φαινομένου έξαρσης».

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να αναθεωρηθεί μια προειδοποίηση, ως εξής:

Νεφρική δυσλειτουργία:

«Η βακλοφαίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερσχύει του πιθανού κινδύνου (βλ. παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). **Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν από του στόματος βακλοφαίνη σε δόσεις άνω των 5 mg ημέρα έχουν παρατηρηθεί νευρολογικές ενδείξεις και συμπτώματα υπερδοσολογίας, συμπεριλαμβανομένων κλινικών εκδηλώσεων τοξικής εγκεφαλοπάθειας (π.χ. σύγχυση, αποπροσανατολισμός, υπνηλία και επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης). Οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για έγκαιρη διάγνωση των πρώιμων συμπτωμάτων τοξικότητας.**

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τον συνδυασμό της βακλοφαίνης με φάρμακα ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη νεφρική λειτουργία. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά και η καθημερινή δοσολογία βακλοφαίνης να προσαρμόζεται ανάλογα, για την πρόληψη τοξικότητας από τη βακλοφαίνη».

[...]

- Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια «**σύνδρομο υπνικής άπνοιας***» με ένδειξη συχνότητας «άγνωστη».

Η ανεπιθύμητη ενέργεια πρέπει να συνοδεύεται από την ακόλουθη επεξηγηματική υποσημείωση: «*** Περιστατικά συνδρόμου κεντρικής υπνικής άπνοιας έχουν παρατηρηθεί με τις υψηλές δόσεις βακλοφαίνης (≥100 mg) σε ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από το αλκοόλ.**».

- Παράγραφος 4.9

Η διατύπωση πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

[...]

«Πιθανό είναι επίσης να εμφανιστούν: σύγχυση, ψευδαισθήσεις, διέγερση, σπασμοί, μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (μοτίβο καταστολής των ριπών και τριφασικά κύματα), διαταραχή της προσαρμογής, αντανάκλαστικό της κόρης επηρεασμένο, γενικευμένη μυϊκή υποτονία, μυοκλονία, ελάττωση αντανάκλαστικών ή απώλεια αντανάκλαστικών, σπασμοί, περιφερική αγγειοδιαστολή, υπόταση ή υπέρταση, βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία ή καρδιακή αρρυθμία, υποθερμία, ναυτία, έμετος, διάρροια, υπερέκκριση σιέλου, αύξηση τιμών ηπατικών ενζύμων, SGOT και AP, **ραβδομυόλυση**».

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»

Αναφέρονται επίσης (ένδειξη συχνότητας: άγνωστη)

Δυσκολία αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου (σύνδρομο υπνικής άπνοιας)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	5 Αυγούστου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	4 Οκτωβρίου 2017