

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących baklofenu (podawanego doustnie), wnioski naukowe są następujące:

W nawiązaniu do zbiorczego przeglądu wszystkich opisów przypadku, dotyczących zespołu ośrodkowego bezdechu sennego związanego z baklofenem, komitet PRAC stwierdził, że przekazane zbiory danych potwierdzają związek przyczynowy z baklofenem. Potwierdzając, że czynnikiem ryzyka „zespołu bezdechu sennego” jest alkohol, komitet ustalił, że uzasadnione są zmiany w punkcie 4.8 ChPL polegające na zamieszczeniu tego działania niepożądanego z częstością „częstość nieznana”, wraz z przypisem objaśniającym.

Ponadto komitet PRAC odnotował, że zbiorcza krytyczna analiza przypadków rabdomiolizy i terminów związanych dostarcza dowodów na występowanie związku przyczynowego zarówno w kontekście przedawkowania baklofenu, jak i jego nagłego odstawienia. Komitet jest więc zdania, że konieczne jest wprowadzenie zmian w punktach 4.4 i 4.9, z dodaniem „rabdomiolizy” jako możliwego skutku odpowiednio nagłego odstawienia baklofenu lub jego przedawkowania.

Na koniec, na podstawie przeglądu przypadków toksycznej encefalopatii związanej z baklofenem, komitet PRAC odnotował, że większość zgłoszonych przypadków wystąpiła w wyniku podania baklofenu w dawce przekraczającej dawkę zalecaną w ChPL pacjentom ze schyłkową chorobą nerek lub z osłabioną czynnością nerek; u pacjentów wystąpiły objawy przedawkowania baklofenu, w większości neurologiczne. Komitet uważa więc, że konieczne jest wprowadzenie zmian w punkcie 4.4 w celu zoptymalizowania ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania w populacji z osłabioną czynnością nerek.

Dlatego, w świetle danych przedstawionych w ocenianych raportach PSUR, komitet PRAC uznał zmiany w treści druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających baklofen w postaci do podawania doustnego, za uzasadnione.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących baklofenu (podawanego doustnie) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających baklofen (podawanych doustnie) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające baklofen (podawane doustnie) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst **jest podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy zmienić ostrzeżenie w następujący sposób:

#### **Nagle odstawienie**

„Produkt leczniczy należy zawsze (jeśli nie występują ciężkie działania niepożądane) odstawiać powoli, stopniowo zmniejszając dawkę w ciągu około 1-2 tygodni. Po nagłym odstawieniu produktu Lioresal, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu, notowano stany lękowe i stany splątania, majaczenie, omamy, zaburzenia psychiczne, manię lub paranoję, drgawki (stan padaczkowy), dyskinezę, tachykardię, hipertermię, **rabdomiolizę** i przemijające nasilenie spastyczności w wyniku efektu z odbicia”.

- Punkt 4.4

Należy zmienić ostrzeżenie w następujący sposób:

#### **Zaburzenia czynności nerek**

„Baklofen należy stosować ostrożnie u pacjentów z osłabioną czynnością nerek, a u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek można go podawać wyłącznie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania). **U pacjentów z osłabioną czynnością nerek przyjmujących baklofen doustnie w dawkach powyżej 5 mg na dobę obserwowano neurologiczne przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania, w tym objawy kliniczne toksycznej encefalopatii (np. splątanie, dezorientację, senność i obniżony poziom świadomości). Pacjentów z osłabioną czynnością nerek należy uważnie obserwować w celu natychmiastowego rozpoznania objawów toksyczności.**

Szczególna ostrożność jest konieczna podczas stosowania baklofenu z substancjami lub produktami leczniczymi, które mogą mieć znaczny wpływ na czynność nerek. Czynność nerek należy uważnie kontrolować i stosownie zmodyfikować dobową dawkę baklofenu w celu uniknięcia jego toksyczności”.  
[...]

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane „**zespół bezdechu sennego\***” należy dodać w kategorii „zaburzenia układu nerwowego” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością „częstość nieznana”.

Działanie niepożądane należy opatrzyć następującym przypisem objaśniającym: **“\* Obserwowano przypadki zespołu ośrodkowego bezdechu sennego występującego w związku z podawaniem baklofenu w dużych dawkach (≥100 mg) u pacjentów uzależnionych od alkoholu”.**

- Punkt 4.9

Należy zmienić treść w następujący sposób:

[...]

„Mogą także wystąpić: splątanie, omamy, pobudzenie, drgawki, nieprawidłowy elektroencefalogram (stłumienie wyładowań i fale trójfazowe), zaburzenia akomodacji, osłabienie odruchu źrenic; uogólniona hipotonia mięśni, mioklonia, osłabienie lub brak odruchów, drgawki, rozszerzenie naczyń obwodowych, niedociśnienie lub nadciśnienie, bradykardia lub tachykardia albo arytmia serca; obniżenie temperatury ciała; nudności, wymioty, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, AspAT i AP, **rabdomioliza**”.

#### **Ulotka dla pacjenta**

- Punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”

*Zgłaszano także (częstość nieznana)*

#### **Trudności z oddychaniem podczas snu (zespół bezdechu sennego)**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	5 sierpnia 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	4 października 2017 r.