

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le baclofène (par voie orale), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Suite à l'examen cumulatif de tous les cas rapportés de syndrome d'apnée du sommeil liés à la prise de baclofène, le PRAC a conclu que l'ensemble des données fournies apportent une preuve du lien de causalité avec le baclofène. Bien qu'il admette que l'alcool constitue un facteur de risque du «syndrome d'apnée du sommeil», le Comité a convenu que les modifications de la rubrique 4.8 du RCP sont justifiées par l'ajout de cet effet indésirable avec la mention «fréquence indéterminée», accompagné d'une note explicative.

En outre, le PRAC a constaté qu'une analyse critique cumulative des cas de rhabdomyolyse et des conditions associées a fourni des preuves de l'existence d'un lien de causalité dans le cadre d'une surdose de baclofène comme d'une interruption brutale du baclofène. Le Comité est par conséquent d'avis qu'il est nécessaire d'apporter des modifications aux rubriques 4.4 et 4.9 par l'ajout de la «rhabdomyolyse» comme conséquence possible de l'interruption brutale du baclofène et d'une surdose de baclofène respectivement.

Enfin, d'après l'examen de cas d'encéphalopathie toxique lors de la prise de baclofène, le PRAC a constaté que la majorité des cas rapportés étaient dus à l'administration à des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale ou de dysfonctionnements rénaux d'une dose de baclofène excédant celle recommandée dans le RCP. Les patients ont présenté des symptômes de surdose de baclofène; la plupart de ces symptômes étaient à caractère neurologique. En conséquence, le Comité estime qu'il est nécessaire de modifier la rubrique 4.4 afin d'optimiser les avertissements et précautions relatifs à son utilisation chez la population atteinte d'insuffisance rénale.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les PSUR examinés, le PRAC a estimé que les modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments contenant du baclofène par voie orale étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au baclofène (par voie orale), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du baclofène (par voie orale) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du baclofène (par voie orale) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être révisé comme suit:

Interruption brutale:

«Sauf urgence liée à la survenue d'effets indésirables graves, le traitement doit toujours être arrêté progressivement en réduisant peu à peu la dose sur une période de 1 à 2 semaines environ. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors d'une interruption brutale de Lioréal, notamment après un traitement médicamenteux prolongé: anxiété et état confusionnel, délire, hallucinations, troubles psychotiques, maniaques ou paranoïdes, convulsions (état de mal épileptique), dyskinésie, tachycardie, hyperthermie, **rhabdomyolyse** et aggravation temporaire de la spasticité comme effet de rebond.»

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être révisé comme suit:

Insuffisance rénale:

«Le baclofène doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ne doit être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale terminale que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru (voir rubrique 4.2: posologie et mode d'administration). **Des signes et symptômes neurologiques de surdosage incluant des manifestations cliniques d'encéphalopathie toxique (par ex.: confusion, désorientation, somnolence et altération du niveau de conscience) ont été observés chez des patients atteints d'insuffisance rénale prenant du baclofène par voie orale à des doses supérieures à 5 mg par jour. Les patients présentant des dysfonctionnements rénaux doivent être surveillés étroitement pour un diagnostic rapide des signes et/ou symptômes précoces de toxicité.**

Des précautions particulières sont nécessaires lorsque le baclofène est associé à des médicaments ou produits pharmaceutiques qui peuvent avoir un impact significatif sur la fonction rénale. La fonction rénale doit être étroitement surveillée et la dose quotidienne de baclofène doit être ajustée pour prévenir la toxicité du baclofène».

[....]

- Rubrique 4.8

Il convient d'ajouter l'effet indésirable **«syndrome d'apnée du sommeil*»** dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «affections du système nerveux» assorti de la mention «fréquence indéterminée».

L'effet secondaire doit être accompagné de la note explicative suivante: **« * Des cas de syndrome d'apnée du sommeil ont été observés lors de l'administration de doses élevées de baclofène (≥ 100 mg) chez des patients présentant une dépendance à l'alcool ».**

- Rubrique 4.9

La formulation doit être révisée comme suit:

[....]

«Peuvent également survenir: confusion, hallucinations, agitation, convulsions, électroencéphalogramme anormal (suppressions des salves et ondes triphasées), trouble de l'accommodation, altération des réflexes pupillaires, hypotonie musculaire généralisée, myoclonies, hyporéflexie ou aréflexie, convulsions, vasodilatation périphérique, hypotension ou hypertension, bradycardie ou tachycardie, ou arythmie cardiaque, hypothermie, nausées, vomissements, diarrhée, hypersécrétion salivaire, élévation des valeurs d'enzymes hépatiques, de SGOT et d'AP, et **rhabdomyolyse** »

Notice

- Rubrique 4: «effets indésirables éventuels»

Également rapporté (fréquence indéterminée)

Difficultés respiratoires pendant le sommeil (syndrome d'apnée du sommeil)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juin 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	5 août 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	4 octobre 2017