

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za baklofen (za peroralnu primjenu), znanstveni su zaključci sljedeći:

Na temelju kumulativnog pregleda svih prikaza slučajeva sa sindromom centralne apneje u snu uz primjenu baklofena, PRAC je zaključio da dostavljeni skup podataka podupire dokaze o uzročnoj vezi s baklofenom. Povjerenstvo je utvrdilo da je alkohol faktor rizika za „sindrom apneje u snu” te je donijelo odluku da je potrebno dopuniti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uvrštenjem te nuspojave uz „nepoznatu” učestalost, s objašnjenjem u fusnoti.

Nadalje, PRAC je istaknuo da je kumulativna kritička analiza slučajeva rabdomiolize i povezanih termina dokazala uzročnu vezu u kontekstu i predoziranja baklofenom i naglog prekida uzimanja baklofena. Stoga Povjerenstvo smatra da je potrebno izmijeniti dijelove 4.4 i 4.9 dodajući „rabdomiolizu” kao moguću posljedicu naglog prekida uzimanja baklofena i predoziranja baklofenom.

Naposljetku, na temelju pregleda slučajeva toksične encefalopatije uz primjenu baklofena, PRAC je utvrdio da je većina prijavljenih slučajeva uzrokovana davanjem baklofena bolesnicima s bolesti bubrega u završnoj fazi ili ugroženom funkcijom bubrega u dozi većoj od one koja se preporučuje u sažetku opisa svojstava lijeka. Bolesnici su imali simptome predoziranja baklofenom, pri čemu je većina tih simptoma bila neurološke prirode. Stoga Povjerenstvo smatra da je potrebno dopuniti dio 4.4 kako bi se optimizirala upozorenja i mjere opreza za bolesnike s oštećenjem bubrega.

Stoga, na temelju podataka prikazanih u pregledanim PSUR-ovima, PRAC smatra da je potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadržavaju baklofen za peroralnu primjenu.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za baklofen (za peroralnu primjenu), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) baklofen (za peroralnu primjenu) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže baklofen (za peroralnu primjenu) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~preertan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Upozorenje je potrebno izmijeniti na sljedeći način:

Nagli prekid primjene:

„Liječenje se mora uvijek (osim u slučaju pojavljivanja ozbiljnih nuspojava) postupno prekidati uzastopnim smanjivanjem doze tijekom otprilike 1 do 2 tjedna. Nakon naglog prekida primjene lijeka Lioresal, a pogotovo nakon dugotrajnog liječenja, prijavljene su sljedeće nuspojave: anksioznost i konfuzno stanje, delirij, halucinacije, psihički poremećaji, manija ili paranoja, konvulzije (epileptični status), diskinezija, tahikardija, hipertermija, rabdomioliza i privremeno pogoršanje spastičnosti kao povratni (engl. *rebound*) učinak.“

- Dio 4.4.

Upozorenje je potrebno izmijeniti na sljedeći način:

Oštećenje funkcije bubrega:

„Baklofen se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, a kod bolesnika sa završnim stadijem zatajenja bubrega smije se primjenjivati samo ako očekivana korist nadmašuje mogući rizik (vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene). **U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji su uzimali baklofen za peroralnu primjenu u dozi većoj od 5 mg dnevno primijećeni su neurološki znakovi i simptomi predoziranja, uključujući kliničke manifestacije toksične encefalopatije (npr. konfuzija, dezorijentiranost, somnolencija i snižena razina svijesti). Bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega treba pažljivo pratiti radi brze dijagnoze ranih simptoma toksičnosti.**

Potreban je poseban oprez kada se baklofen primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji mogu značajno utjecati na bubrežnu funkciju. Potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju i odgovarajuće prilagoditi dnevnu dozu baklofena kako bi se spriječila toksičnost baklofena.“

[....]

- Dio 4.8.

Nuspojavu „sindrom apneje u snu“ treba dodati unutar klasifikacije organskih sustava u rubrici Poremećaji živčanog sustava s učestalošću „nepoznato“.

Nuspojava treba biti popraćena sljedećim objašnjenjem u fusnoti: „*** Nakon primjene baklofena u visokim dozama (≥ 100 mg) u bolesnika koji su ovisni o alkoholu primijećeni su slučajevi sindroma centralne apneje u snu**“.

- Dio 4.9.

Tekst je potrebno izmijeniti na sljedeći način:

[....]

„Moguća je i pojava sljedećih nuspojava: konfuzija, halucinacije, agitacija, konvulzije, abnormalni

elektroencefalogram („burst suppression“ obrazac i trofazni valovi), poremećaj akomodacije oka, smanjeni refleks zjenice; generalizirana mišićna hipotonija, mioklonija, hiporefleksija ili arefleksija; konvulzije; periferna vazodilatacija, hipotenzija ili hipertenzija, bradikardija ili tahikardija, ili srčana aritmija; hipotermija; mučnina, povraćanje, proljev, hipersekrecija slin; povišeni jetreni enzimi, AST i ALP vrijednosti, **rabdomioliza.**”

Uputa o lijeku

- Dio 4. „Moguće nuspojave“

Druge prijavljene nuspojave (učestalost nepoznata)

Poteškoće s disanjem u snu (sindrom apneje u snu)

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. kolovoza 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	4. listopada 2017.