

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per baclofene (orale), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

A seguito di un riesame complessivo di tutte le segnalazioni di casi di sindrome centrale da apnea del sonno con baclofene, il PRAC è giunto alla conclusione che l'insieme di dati forniti avvalora l'evidenza di un nesso causale con baclofene. Pur riconoscendo che l'alcol è un fattore di rischio per la "sindrome da apnea del sonno", il comitato ha convenuto che le modifiche al paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto siano giustificate con l'inserimento di questa reazione avversa al medicinale con frequenza "non nota", corredato di una nota esplicativa.

Inoltre, il PRAC ha rilevato che un'analisi critica complessiva di casi di rabdomiolisi e termini correlati ha dimostrato un nesso causale sul piano sia del sovradosaggio di baclofene sia dell'interruzione brusca della terapia con baclofene. Pertanto, il comitato è del parere che le modifiche ai paragrafi 4.4 e 4.9 siano necessarie con l'aggiunta di "rabdomiolisi" quale possibile conseguenza dell'interruzione brusca della terapia con baclofene e del sovradosaggio di baclofene, rispettivamente.

Infine, sulla base del riesame dei casi di encefalopatia tossica con baclofene, il PRAC ha osservato che la maggior parte dei casi segnalati si è verificata a causa della somministrazione di baclofene a pazienti affetti da malattia renale terminale o con funzionalità renale compromessa a una dose superiore a quella raccomandata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; i pazienti hanno presentato sintomi di sovradosaggio di baclofene, la maggior parte dei quali era di natura neurologica. Di conseguenza, il comitato è del parere che una modifica al paragrafo 4.4 sia necessaria al fine di ottimizzare le avvertenze speciali e le precauzioni d'impiego nella popolazione affetta da compromissione della funzionalità renale.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nello/negli PSUR riesaminato/i, il PRAC ha ritenuto giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei medicinali contenenti baclofene orale.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su baclofene (orale) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i baclofene (orale) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti baclofene (orale), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere rivista come segue:

Interruzione brusca della terapia:

“Salvo si verifichino gravi effetti avversi, il trattamento deve essere sospeso sempre in modo graduale, riducendo progressivamente il dosaggio nell'arco di circa 1-2 settimane. A seguito di un'interruzione brusca della terapia con Lioresal, specialmente se di lunga durata, sono stati riportati ansietà e stati confusionali, delirio, allucinazioni, disturbi psicotici, maniacali o paranoidi, convulsione (stato epilettico), discinesia, tachicardia, ipertermia, rabdomiolisi e un temporaneo peggioramento della spasticità noto come “fenomeno di rimbalzo”.”

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere rivista come segue:

Compromissione della funzionalità renale:

“Baclofene deve essere somministrato con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale e in pazienti con insufficienza renale terminale deve essere somministrato solo quando il beneficio atteso sia superiore al rischio potenziale (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione). **Segni e sintomi neurologici di sovradosaggio, fra cui manifestazioni cliniche di encefalopatia tossica (per esempio, confusione, disorientamento, sonnolenza e riduzione del livello di coscienza), sono stati osservati in pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale che assumevano baclofene orale a dosi superiori a 5 mg al giorno. I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere attentamente monitorati per una rapida diagnosi dei primi sintomi di tossicità.**

È necessaria una particolare cautela in caso di assunzione concomitante di baclofene con farmaci o medicinali che possono avere un impatto significativo sulla funzionalità renale. La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata e il dosaggio giornaliero di baclofene opportunamente adeguato per prevenire una tossicità da baclofene.”

[....]

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa “**sindrome da apnea del sonno***” deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Patologie del sistema nervoso, con frequenza “non nota”.

La reazione avversa deve essere accompagnata dalla seguente nota esplicativa: “*** Casi di sindrome centrale da apnea del sonno sono stati osservati con baclofene a dosi elevate (≥ 100 mg) in pazienti dipendenti dall'alcol**”.

- Paragrafo 4.9

La formulazione deve essere rivista come segue:

[....]

“È anche possibile che si manifestino confusione, allucinazioni, agitazione, convulsione, elettroencefalogramma anormale (pattern di burst-suppression e onde trifasiche), disturbo dell’accomodazione, riflesso pupillare alterato; ipotonia muscolare generalizzata, mioclonia, iporeflessia o areflessia; convulsioni; vasodilatazione periferica, ipotensione o ipertensione, bradicardia o tachicardia, o aritmia cardiaca; ipotermia; nausea, vomito, diarrea, ipersecrezione salivare; enzimi epatici aumentati, valori SGOT e AP, e **rabdomiolisi.**”

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”

Anche segnalato (frequenza non nota)

Difficoltà respiratorie durante il sonno (sindrome da apnea del sonno)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 agosto 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 ottobre 2017