

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru baclofen (administrat pe cale orală), concluziile științifice sunt următoarele:

În urma unei reevaluări cumulative a tuturor rapoartelor privind cazuri de sindrom de apnee centrală în somn asociate cu baclofenul, PRAC a ajuns la concluzia că setul de date furnizat susține dovezile privind o relație de cauzalitate cu baclofenul. Recunoscând și faptul că alcoolul este un factor de risc pentru „sindromul de apnee în somn”, Comitetul a fost de acord că se justifică modificarea punctului 4.8 din RCP, cu includerea acestei reacții adverse la medicament cu frecvență „necunoscută”, însoțită de o notă de subsol explicativă.

În plus, PRAC a remarcat faptul că, în urma unei analize critice cumulate privind cazurile de rabdomioliză și termenii asociați, s-au obținut dovezi privind o legătură cauzală atât în contextul supradozajului cu baclofen, cât și al întreruperii bruște a tratamentului cu baclofen. Prin urmare, Comitetul este de părere că sunt necesare modificări la punctele 4.4 și 4.9, cu adăugarea reacției adverse „rabdomioliză”, drept consecință posibilă a întreruperii bruște a tratamentului cu baclofen și, respectiv, a supradozajului de baclofen.

În sfârșit, pe baza reevaluării cazurilor de encefalopatie toxică asociată cu baclofenul, PRAC a observat că majoritatea cazurilor raportate au apărut ca urmare a administrării de baclofen la pacienți cu boală renală în stadiu terminal sau cu funcție renală compromisă, la o doză mai mare decât cea recomandată în RCP; pacienții au prezentat simptome de supradozaj cu baclofen, majoritatea fiind de natură neurologică. Prin urmare, Comitetul este de părere că este necesară o modificare a punctului 4.4, pentru a optimiza atenționările și precauțiile de utilizare la pacienții cu insuficiență renală.

Din aceste motive, având în vedere datele prezentate în RPAS-urile reevaluate, PRAC a considerat că se justifică modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin baclofen administrat pe cale orală.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru baclofen (administrat pe cale orală), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin baclofen (administrat pe cale orală) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin baclofen (administrat pe cale orală), CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie revizuită o atenționare, după cum urmează:

Întreruperea bruscă a tratamentului:

„Cu excepția cazurilor de apariție a reacțiilor adverse grave, tratamentul trebuie întrerupt întotdeauna treptat prin scăderea gradată a dozelor (pe parcursul unei perioade de aproximativ 1-2 săptămâni). După întreruperea bruscă a tratamentului cu Lioresal, în special a tratamentului de lungă durată, au fost raportate: anxietate și stare de confuzie, delir, halucinații, tulburări psihotice, maniacale sau paranoide, convulsii (status epilepticus), dischinezie, tahicardie, hipertermie, **rabdomioliză** și, ca fenomen de rebound, agravarea temporară a spasticității.”

- Punctul 4.4

Trebuie revizuită o atenționare, după cum urmează:

Insuficiență renală:

„La pacienții cu insuficiență renală, baclofenul trebuie administrat cu precauție, iar la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, numai când beneficiile depășesc riscurile posibile (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare). **La pacienții cu insuficiență renală care iau baclofen pe cale orală în doze mai mari de 5 mg pe zi au fost observate semne și simptome neurologice de supradozaj, inclusiv manifestări clinice de encefalopatie toxică (de exemplu confuzie, dezorientare, somnolență și scăderea nivelului de conștientă). Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați cu atenție pentru diagnosticarea promptă a simptomelor timpurii de toxicitate.**

Este necesară o atenție specială când baclofenul se administrează concomitent cu medicamente care pot avea un impact semnificativ asupra funcției renale. Funcția renală trebuie monitorizată îndeaproape, iar doza zilnică de baclofen trebuie ajustată corespunzător pentru a preveni toxicitatea baclofenului.”

[...]

- Punctul 4.8

Următoarea reacție adversă: „**sindrom de apnee în somn**” trebuie adăugată în ASO la punctul „Tulburări ale sistemului nervos”, cu „frecvență necunoscută”.

Reacția adversă trebuie să fie însoțită de următoarea notă de subsol explicativă: „*** La administrarea de baclofen în doze mari (≥ 100 mg) s-au observat cazuri de sindrom de apnee centrală în somn la pacienții dependenți de alcool**”.

- Punctul 4.9

Formularea trebuie revizuită după cum urmează:

[...]

„De asemenea, pot să apară: confuzie, halucinații, agitație, convulsii, rezultate anormale ale electroencefalogrammei (modelul undelor blocate și unde trifazice), tulburări de acomodare vizuală, modificarea reflexului pupilar, hipotonie musculară generalizată, mioclonii, hiporeflexie sau areflexie, vasodilatație periferică, hipotensiune arterială sau hipertensiune arterială, bradicardie, tahicardie sau aritmii cardiace, hipotermie, greață, vărsături, diaree, sialoree, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, al valorilor TGO serică și AP (fosfatază alcalină), **rabdomioliză**.”

Prospect

- Punctul 4 „Reacții adverse posibile”

Alte reacții raportate (cu frecvență necunoscută)

Dificultăți de respirație în timpul somnului (sindrom de apnee în somn)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	5 august 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 octombrie 2017