

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre baklofén (perorálny) sú vedecké závery nasledovné:

Pokiaľ ide o kumulatívny prehľad všetkých prípadových hlásení centrálneho syndrómu spánkového apnoe súvisiaceho s baklofénom, výbor PRAC dospel k záveru, že predložený súbor údajov podporuje dôkazy o príčinnom vzťahu s baklofénom. Hoci výbor uznáva, že rizikovým faktorom pre „syndróm spánkového apnoe“ je alkohol, súhlasil s tým, že sú potrebné zmeny v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku s uvedením tejto ADR s frekvenciou „neznáma“ spolu s vysvetlením v poznámke pod čiarou.

Výbor PRAC tiež konštatoval, že kumulatívna kritická analýza prípadov rabdomyolýzy a súvisiacich výrazov poskytla dôkaz o príčinnom vzťahu v kontexte predávkovania baklofénom aj náhleho vysadenia baklofénu. Výbor preto dospel k názoru, že sú potrebné zmeny v častiach 4.4 a 4.9 s pridaním „rabdomyolýzy“ ako možného následku náhleho vysadenia baklofénu, respektíve predávkovania baklofénom.

Na základe preskúmania prípadov toxickéj encefalopatie súvisiacej s baklofénom výbor PRAC napokon konštatoval, že väčšina hlásených prípadov sa vyskytla pri podávaní baklofénu pacientom s ochorením obličiek v poslednom štádiu alebo s poruchou funkcie obličiek v dávke prekračujúcej dávku odporúčanú v súhrne charakteristických vlastností lieku; u pacientov so symptómami predávkovania baklofénom bola väčšina z nich neurologickej povahy. Výbor preto dospel k názoru, že je potrebná zmena v časti 4.4 s cieľom optimalizovať upozornenia a opatrenia pri používaní v populácii s poruchou funkcie obličiek.

Vzhľadom na údaje predložené v skúmaných správach PSUR preto výbor PRAC usúdil, že zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce perorálny baklofén sú oprávnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre baklofén (perorálny) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) baklofén (perorálny) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce baklofén (perorálny), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má zmeniť takto:

Náhle vysadenie:

„Liečba sa má vždy (ak sa nevyskytnú závažné nežiaduce účinky) vysadiť postupne znižovaním dávkovania v priebehu obdobia trvajúceho asi 1 – 2 týždne. Pri náhlom vysadení baklofenu, najmä po dlhodobej liečbe, boli hlásené stavy úzkosti a zmätenosti, delírium, halucinácie, psychotická porucha, manické alebo paranoidné stavy, konvulzie (status epilepticus), dyskinéza, tachykardia, hypertermia, **rabdomyolýza** a dočasné zhoršenie spastickej ako tzv. rebound fenomén.“

- Časť 4.4

Upozornenie sa má zmeniť takto:

Renálna porucha :

„Baklofén sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s renálnou poruchou a u pacientov s terminálnym štádiom renálneho zlyhania sa má podávať len v prípade, že očakávaný prínos prevýši potenciálne riziko (pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania). **U pacientov s poruchou funkcie obličiek užívajúcich perorálny baklofén v dávkach vyšších ako 5 mg denne sa pozorovali neurologické prejavy a symptómy predávkovania vrátane klinických prejavov toxického encefalopatie (napr. zmätenosť, dezorientácia, somnolencia a znížená úroveň vedomia).** **Pacientov s poruchou funkcie obličiek treba starostlivo sledovať s cieľom rýchlo diagnostikovať skoré symptómy toxicity.**

Mimoriadna pozornosť je potrebná, keď sa baklofén kombinuje s liekmi, ktoré môžu výrazne ovplyvniť renálnu funkciu. Treba starostlivo sledovať renálnu funkciu a denná dávka baklofenu sa musí upraviť tak, aby nedošlo k toxicite baklofénom.“

[....]

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Poruchy nervového systému sa má pridať nežiaduca reakcia „**syndróm spánkového apnoe**“ s frekvenciou „neznáma“.

Táto nežiaduca reakcia má byť sprevádzaná týmto vysvetlením v poznámke pod čiarou: „*** Pri podávaní baklofenu vo vysokých dávkach (≥ 100 mg) sa u pacientov závislých od alkoholu pozorovali prípady centrálného syndrómu spánkového apnoe.**“

- Časť 4.9

Znenie sa má zmeniť takto:

[....]

„Môžu sa tiež vyskytnúť: zmätenosť, halucinácie, agitácia, konvulzie, zmeny elektroencefalogramu (vzorec potlačenia výkyvov (*burst suppresion pattern*) a trifázické vlny), porucha akomodácie,

narušený pupilárny reflex; generalizovaná svalová hypotónia, myoklónia, hyporeflexia alebo areflexia; kŕče; periférna vazodilatácia, hypotenzia alebo hypertenzia, bradykardia alebo tachykardia či srdcová arytmia; hypotermia; nauzea, vracanie, hnačka, hypersekrécia slín; zvýšená hladina pečeneých enzýmov, SGOT a AP, **rabdomyolýza.**“

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Takisto uvedené (neznáma frekvencia)

Ťažkosti s dýchaním počas spánku (syndróm spánkového apnoe)

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júni 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. august 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. október 2017