

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za baklofen (peroralni) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Po skupnem pregledu vseh poročil o primerih sindroma centralne apneje v spanju ob jemanju baklofena je odbor PRAC zaključil, da predloženi nabor podatkov podpira dokaze o vzročni zvezi z baklofenom. Ob priznavanju, da je alkohol dejavnik tveganja za sindrom apneje v spanju, se je odbor strinjal, da je treba spremeniti poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, in sicer z vključitvijo tega neželenega učinka z neznano pogostnostjo, čemur je treba dodati še pojasnjevalno opombo.

Poleg tega je odbor PRAC ugotovil, da skupna kritična analiza primerov rabdomiolize in sorodnih izrazov dokazuje vzročno zvezo v kontekstu prevelikega odmerjanja baklofena in nenadne prekinitve jemanja baklofena. Zato odbor meni, da je treba spremeniti poglavji 4.4 in 4.9 ter vanju dodati rabdomiolizo kot možno posledico nenadne prekinitve jemanja baklofena oziroma prevelikega odmerjanja baklofena.

Končno je odbor PRAC na podlagi pregleda primerov toksične encefalopatije pri baklofenu ugotovil, da se je večina primerov, o katerih so poročali, pojavila zaradi dajanja baklofena bolnikom z popolno odpovedjo ledvic ali okvarjenim delovanjem ledvic v odmerku, ki presega odmere, priporočen v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Bolniki so imeli simptome prevelikega odmerjanja baklofena, ki so bili večinoma nevrološke narave. Zato odbor meni, da je treba revidirati poglavje 4.4 ter izboljšati opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo pri populaciji z okvaro ledvic.

Odbor PRAC je zato na podlagi podatkov iz pregledanih poročil PSUR menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo peroralni baklofen.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Skupina CMDh na podlagi znanstvenih zaključkov za baklofen (peroralni) meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) baklofen (peroralni), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo baklofen (peroralni), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Opozorilo je treba popraviti na naslednji način:

Nenadna prekinitev:

„Zdravljenje je treba vedno (razen če se pojavijo resni neželeni učinki) prekiniti postopno, z zaporednim zmanjševanjem odmerka v obdobju 1–2 tednov. Ob nenadni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lioresal, zlasti po dolgotrajnem zdravljenju, so poročali o anksioznosti in stanju zmedenosti, deliriju, halucinacijah, psihotični motnji, maniji ali paranoji, konvulzijah (epileptičnem napadu), diskineziji, tahikardiji, hipertermiji, **rabdomiolizi** in začasnem poslabšanju spastičnosti kot nasprotnem odzivu.“

- Poglavlje 4.4

Opozorilo je treba popraviti na naslednji način:

Okvara ledvic:

„Baklofen je treba pri bolnikih z ledvično okvaro uporabljati previdno, bolnikom s popolno odpovedjo ledvic pa se sme dajati le, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe). **Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so jemali baklofen v peroralnih odmerkih več kot 5 mg na dan, so opazili nevrološke znake in simptome prevelikega odmerjanja, vključno s klinično sliko toksične encefalopatije (npr. zmedenost, dezorientiranost, zaspanost in znižana raven zavesti). Bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic je treba skrbno spremljati zaradi hitre diagnoze zgodnjih znakov toksičnosti.**

Posebna previdnost je potrebna pri sočasnem jemanju baklofena in učinkovin ali zdravil, ki lahko pomembno vplivajo na delovanje ledvic. Za preprečevanje toksičnosti baklofena je treba delovanje ledvic skrbno spremljati in v skladu s tem prilagoditi dnevni odmerek baklofena.“

[....]

- Poglavlje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni živčevja“ je treba dodati neželeni učinek **„sindrom apneje v spanju“** z neznano pogostnostjo.

Neželenemu učinku je treba dodati še naslednjo pojasnjevalno opombo: **„* Primere sindroma centralne apneje v spanju so opazili pri velikih odmerkih baklofena (≥ 100 mg) pri bolnikih, odvisnih od alkohola.“**

- Poglavlje 4.9

Besedilo je treba spremeniti na naslednji način:

[....]

„Pojavijo se lahko tudi: zmedenost, halucinacije, agitacija, konvulzije, nenormalen elektroencefalogram (vzorec izbruh–tišina in trifazni valovi), prilagoditvena motnja, poslabšan zenični refleks, generalizirana

mišična hipotonija, mioklonija, hiporefleksija ali arefleksija, konvulzije, periferna vazodilatacija, hipotenzija ali hipertenzija, bradikardija ali tahikardija ali srčna aritmija, hipotermija, navzea, bruhanje, driska, povečano izločanje slin, zvišane ravni jetrnih encimov, vrednosti SGOT in AP, **rabdomioliza**.“

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4 „Možni neželeni učinki“

Sporočene so bile tudi (z neznano pogostnostjo)

težave z dihanjem med spanjem (sindromu apneje v spanju)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	5. avgust 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	4. oktober 2017