Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for baclofen (oral) (systemiske formuleringer) er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Selvmord og selvmordsrelaterede hændelser

En indehaver af markedsføringstilladelse identificerede 302 tilfælde relateret til selvmord/selvmordstanker ved behandling med baclofen. Blandt disse 302 tilfælde var der 56 tilfælde af fuldbyrdet selvmord (herunder ét tilfælde af selvmordsforsøg, der blev indberettet sammen med fuldbyrdet selvmord), 193 tilfælde af selvmordsforsøg/selvmordsadfærd/bevidst overdosering, 40 tilfælde af selvmordstanker og 13 tilfælde af bevidst forgiftning. På trods af tilstedeværelsen af yderligere risikofaktorer for selvmord i en betydelig del af tilfældene kan det ikke udelukkes, at baclofen har spillet en medvirkende rolle.

En almindelig bivirkning ved baclofen er depression. Som beskrevet i pkt. 4.4 i produktresuméet kan psykotiske forstyrrelser, skizofreni, depressive eller maniske lidelser og alkoholisme desuden blive forværret ved behandling med baclofen. Derudover er både selvmordstanker og selvmordsforsøg opført som ikke-almindelige bivirkninger ved intratekal baclofen. I lyset af baclofens farmakologiske egenskaber og de svære og potentielle livstruende konsekvenser ved overdosering af baclofen, især ved samtidig indtagelse af andre stoffer, findes det, at produktinformationen bør opdateres med en advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet under den eksisterende overskrift "Psykiske forstyrrelser og nervesystemet" for at gøre sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner opmærksomme på denne risiko. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

Forkert anvendelse, misbrug og afhængighed

Ved en kumulativ gennemgang for stofmisbrug og relaterede termer i forbindelse med baclofen blev der fundet 216 relevante tilfælde. Blandt disse 216 tilfælde vedrørte 152 tilfælde en bevidst overdosering, 53 tilfælde vedrørte stofmisbrug/ikke-specificeret misbrug/uspecificeret, og 11 tilfælde blev kategoriseret som stofafhængighed. Syv relevante tilfælde i litteraturen blev også identificeret.

Euforisk humør og sedation er hhv. almindelige og meget almindelige bivirkninger ved baclofen. Denne humørløftende egenskab og måske i lidt ringere grad den beroligende virkning er begge angivet som mulige motiverende faktorer til baclofen-misbrug, hvilket illustreres både af litteraturtilfældene og de tilfælde, der er identificeret i databasen hos indehaveren af markedsføringstilladelse.

I betragtning af det store potentiale for misbrug og forkert anvendelse af baclofen i forbindelse med eksisterende eller tidligere stofmisbrug eller komorbid psykisk sygdom (som dokumenteret ved baclofens farmakologiske egenskaber, de veldokumenterede litteraturtilfælde, hovedsagelig hos patienter med yderligere risikofaktorer for sygdomme relateret til stofmisbrug, den samlede mængde af relevante tilfælde af misbrug, forkert anvendelse og afhængighed, som indehaveren af markedsføringstilladelse har identificeret i sin sikkerhedsdatabase, signalet på disproportionalitet af den foretrukne term "stofmisbrug" i Europa og den eksisterende advarsel i produktinformationen om behovet for gradvist at ophøre behandlingen med baclofen som følge af risikoen for induktion af abstinenssyndrom) finder udvalget, at produktinformationen bør opdateres med en advarsel om denne risiko i henhold til nedenstående for at gøre sundhedspersoner og patienter opmærksomme på dette sikkerhedsproblem. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for baclofen (oral) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder baclofen (oral), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres.

I det omfang andre lægemidler indeholdende baclofen (oral)
allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Følgende ændringer af produktinformationen for lægemidler, der indeholder det aktive stof baclofen (oral), anbefales (ny tekst er **understreget og fremhævet med fed**, slettet tekst er ~~gennemstreget~~):

Produktresumé

- Punkt 4.4

Der bør tilføjes advarsler under den eksisterende overskrift "Psykiske forstyrrelser og nervesystemet" som følger:

Psykiske forstyrrelser og nervesystemet

Porfyri, tidligere alkoholisme, hypertension, psykotiske forstyrrelser, skizofreni, depressive eller maniske lidelser, forvirring og parkinsons sygdom kan forværres ved behandling med Lioresal. Patienter, der har disse lidelser, bør derfor behandles med forsigtighed og holdes under nøje overvågning.

Der er rapporteret om selvmord og selvmordsrelaterede hændelser hos patienter, der behandles med baclofen. I de fleste tilfælde havde patienterne yderligere risikofaktorer, der er forbundet med en øget risiko for selvmord, herunder alkoholmisbrug, depression og/eller tidligere selvmordsforsøg. Nøje overvågning af patienter med yderligere risikofaktorer for selvmord bør ledsage medicinsk behandling. Patienter (og omsorgspersoner for patienter) bør informeres om behovet for overvågning for klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker eller andre usædvanlige adfærdsændringer og om straks at søge lægehjælp, hvis disse symptomer viser sig.

Der er rapporteret om tilfælde af forkert anvendelse, misbrug og afhængighed med baclofen. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med tidligere stofmisbrug, og patienterne bør overvåges for symptomer på forkert anvendelse, misbrug og afhængighed af baclofen, f.eks. dosisøgning, stofsøgende adfærd og udvikling af tolerans.

Indlægsseddel

- Pkt. 2 "Det skal du vide, før du tager baclofen"

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager baclofen:

…..

- hvis du tidligere har lidt af alkoholisme, ~~eller~~ hvis du drikker for meget alkohol **eller hvis du tidligere har haft et stofmisbrug eller været stofafhængig**

Nogle patienter har under behandlingen med baclofen fået tanker om at skade eller dræbe sig selv eller har forsøgt at begå selvmord. De fleste af dem havde også depression og havde haft et alkoholmisbrug eller var tilbøjelige til at have selvmordstanker. Hvis du på noget som helst tidspunkt har tanker om at gøre skade på dig selv eller begå selvmord, skal du straks tale med din læge eller tage på hospitalet. Du bør også sige til en pårørende eller en ven, at de skal sige det til dig, hvis de er bekymrede over eventuelle ændringer i din adfærdog du skal bede dem om at læse denne indlægsseddel.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i maj 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	12. juli 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. september 2019