

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt baklofeenia (suun kautta) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kaikkien baklofeeniin liittyvien sentraalisten uniapneaoireyhtymien tapausraporttien kumulatiivisen arvioinnin jälkeen PRAC katsoi, että toimitetut tiedot tukevat näyttöä baklofeenin syy-yhteydestä. Todettuaan alkoholin olevan "uniapneaoireyhtymän" riskitekijä komitea katsoi, että muutokset valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ovat aiheellisia ja niihin on sisällytettävä kyseinen haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on "tuntematon", sekä selittävä alaviite.

PRAC lisäksi totesi, että rabdomyolyysitapausten ja vastaavien termien kumulatiivinen kriittinen analyysi antoi näyttöä syy-yhteydestä sekä baklofeenin yliannostuksessa että baklofeenin käytön äkillisessä lopettamisessa. Täten komitea katsoi, että kohtia 4.4 ja 4.9 on muutettava niin, että niihin lisätään rabdomyolyysi mahdollisena seurauksena baklofeenin käytön äkillisestä lopettamisesta ja baklofeenin yliannostuksesta.

Arvioituaan lopuksi baklofeeniin liittyvät toksisen enkefalopatian tapaukset PRAC totesi, että suurin osa raportoiduista tapauksista ilmeni loppuvaiheen munuaistautia tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat baklofeenia valmisteyhteenvedossa suositeltua suurempia annoksia; potilailla oli baklofeenin yliannostuksen oireita, joista suurin osa oli luonteeltaan neurologisia. Täten komitea katsoi, että kohtaan 4.4 on tehtävä muutos varoitusten ja käyttöön liittyvien varotoimien optimoimiseksi potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

PRAC katsoi arvioitujen määräaikaisten turvallisuusraporttien sisältämien tietojen perusteella, että muutosten tekeminen suun kautta annettavaa baklofeenia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin on aiheellista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien **ehtojen muuttamisen perusteet**

CMDh katsoo baklofeenia (suun kautta) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella, että baklofeenia (suun kautta) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde pysyy muuttumattomana, kunhan valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin baklofeenia (suun kautta) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Muutetaan varoitus seuraavasti:

Hoidon äkillinen keskeyttäminen:

"Hoito on aina lopetettava vähitellen (ellei esiinny vakavia haittavaikutuksia) vähentämällä annosta asteittain 1–2 viikon aikana. Lioresal-hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä, etenkin pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ahdistuneisuus- ja sekavuustiloja, deliriumia, hallusinaatioita, psykoottisia häiriöitä, maniaa tai harhaluuloja, kouristuksia (status epilepticus), dyskinesiaa, takykardiaa, hypertermiaa, rabdomyolyyisia ja rebound-ilmiönä väliaikaista spastisuuden lisääntymistä."

- Kohta 4.4

Muutetaan varoitus seuraavasti:

Munuaisten vajaatoiminta:

"Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä baklofeenin käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta. Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa baklofeenia on käytettävä ainoastaan, jos hoidon odotettu hyöty ylittää siihen liittyvät mahdolliset riskit (ks. kohta 4.2). **Yliannostuksen neurologisia merkkejä ja oireita, kuten toksisen enkefalopatian kliinisiä oireita (esim. sekavuus, desorientaatio, uneliaisuus ja tajunnan tason heikkeneminen), on havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka ovat ottaneet baklofeeniannoksia (suun kautta) yli 5 mg/vrk. Potilaita, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on seurattava tarkoin, jotta varhaiset toksisuuteen viittaavat oireet diagnosoitaisiin viipymättä.**

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun baklofeenia käytetään yhdessä sellaisten lääkeaineiden tai lääkevalmisteiden kanssa, joilla voi olla merkittävä vaikutus munuaisten toimintaa. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin ja baklofeenin päivittäinen annos on sovitettava vastaavasti baklofeenitoksisuuden estämiseksi."

[....]

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan "Hermosto" on lisättävä seuraava haittavaikutus "**uniapneaoireyhtymä***", jonka esiintymistiheys on "tuntematon":

Haittavaikutusta on täydennettävä seuraavalla selittävällä alaviitteellä: "*** Sentraalista uniapneaoireyhtymää on havaittu alkoholiriippuvaisilla potilailla suurilla baklofeeniannoksilla (≥ 100 mg).**"

- Kohta 4.9

Muutetaan sanamuoto seuraavasti:

[....]

"Myös seuraavia oireita voi esiintyä: sekavuus, hallusinaatiot, agitaatio, kouristukset, epänormaali elektroenkefalogrammi (purskevaimentuma, trifaasiset aallot), akkommodaatiohäiriöt, pupillarefleksin heikentyminen, yleistynyt lihasvelttous, myoklonia, hyporefleksia tai arefleksia, kouristukset; perifeeristen verisuonten laajeneminen, verenpaineen lasku tai nousu, bradykardia, takykardia tai rytmihäiriöt; hypotermia; pahoinvointi, oksentaminen, ripuli, lisääntynyt syljeneritys, suurentuneet maksaentsyymi-, ASAT- ja AFOS-arvot, rabdomyolyyysi."

Pakkausseloste

- Kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"

Myös raportoitu (esiintymistiheys tuntematon)

Hengitysvaikeudet nukkuessa (uniapneaoireyhtymä)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kesäkuun 2017 kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	5. elokuuta 2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4. lokakuuta 2017