

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a (szájon át adandó) baklofénre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A baklofén alkalmazásával kapcsolatos centrális alvási apnoé szindrómáról szóló esetjelentések kumulatív értékelése alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre bocsátott adatok alátámasztják a baklofénrel való ok-okozati kapcsolatra utaló bizonyítékokat. Habár elismerik, hogy az alkohol az „alvási apnoé szindróma” kockázati tényezője, a bizottság egyetértett abban, hogy az alkalmazási előírás 4.8 pontjának módosítása indokolt ezen mellékhatás beillesztésével „nem ismert” gyakorisággal, egy magyarázó lábjegyzettel együtt.

Ezenfelül a PRAC rámutatott, hogy a rabdomiolízis és a kapcsolódó kifejezések eseteinek kumulatív, kritikus elemzése bizonyítékkal szolgált az ok-okozati kapcsolatra mind a baklofén túladagolása, mind pedig a baklofén hirtelen megvonása esetében. Ezért a bizottság azon a véleményen van, hogy a 4.4 és 4.9 pontok módosítása szükséges a „rabdomiolízis” beillesztésével, a hirtelen baklofén-megvonás és a baklofén-túladagolás lehetséges következményeként.

Végül, a baklofén alkalmazásával kapcsolatos toxikus encefalopátia eseteinek értékelése alapján a PRAC rámutatott, hogy a jelentett esetek többsége a baklofénnek végstádiumú vesebetegségben szenvedő vagy károsodott vesefunkciójú betegeknél, az alkalmazási előírásban javasoltnál magasabb adagban való alkalmazása miatt történt; a betegek baklofén-túladagolás tüneteit mutatták, amelyek többsége neurológiai jellegű volt. Ezért a bizottság azon a véleményen van, hogy a 4.4 pont módosítása szükséges a vesekárosodott populációban való alkalmazással kapcsolatos figyelmeztetések és óvintézkedések optimalizálása érdekében.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben bemutatott adatok tükrében a PRAC úgy vélte, hogy a baklofén-tartalmú orális gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A (szájon át adandó) baklofénre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a (szájon át adandó) baklofént tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, (szájon át adandó) baklofént tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

#### **Alkalmazási előírás**

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetés módosítása szükséges az alábbiak szerint:

#### **Hirtelen megvonás:**

„A kezelést mindig (kivéve, ha súlyos mellékhatások jelentkeznek) fokozatosan, az adag körülbelül 1-2 hetes időszak alatt történő, folytonos csökkentése révén kell leállítani. A Lioresal-kezelés hirtelen megvonásával kapcsolatosan – különösen hosszú időtartamú kezelést követően – szorongásról és zavart állapotról, delíriumról, hallucinációkról, pszichotikus kórképekről, mániáról vagy paranoiáról, konvulziókról (*status epilepticus*), diszkinéziáról, tahikardiáról és hipertermiáról, **rabdomiolízisről**, valamint „*rebound*” jelenséggént a spaszticitás átmeneti fokozódásáról számoltak be.”

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetés módosítása szükséges az alábbiak szerint:

#### **Vesekárosodás:**

„A baklofént óvatosan kell használni vesekárosodásban szenvedő betegeknél, és csak akkor adható végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, ha a várható előnyök meghaladják a potenciális kockázatot (lásd 4.2 pont - Adagolás és alkalmazás). **Naponta 5 mg-nál nagyobb dózisú baklofént szedő, vesekárosodásban szenvedő betegeknél a túlادagolás neurológiai jeleit és tüneteit észlelték, beleértve a toxikus encephalopátia klinikai megjelenését is (például zavartság, dezorientáció, aluszékonyság és csökkent tudati szint). A vesekárosodásban szenvedő betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a toxicitás korai jeleinek azonnali felismerése céljából.**

Különös óvatosság szükséges akkor, ha a baklofént olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek jelentősen befolyásolhatják a vesefunkciót. A vesefunkciót szorosan monitorozni kell, és a baklofén napi adagját annak megfelelően kell módosítani a baklofén toxicitás megelőzése érdekében.”

[....]

- 4.8 pont

Az „Idegrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszeri besorolásnál az **„alvási apnoé szindróma\*”** mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal.

A mellékhatást az alábbi magyarázó lábjegyzetnek kell kísérnie: **„\* Centrális alvási apnoé szindróma eseteit figyelték meg nagy dózisú (≥ 100 mg) baklofén alkalmazásakor alkoholfüggő betegeknél.”**

- 4.9 pont

A szöveg módosítása szükséges az alábbiak szerint:

[....]

Kialakulhat továbbá: zavartság, hallucinációk, izgatottság, konvulziók, kóros elektroencefalogram

(„burst suppression” mintázat és trifázisos hullámok), akkomodációs zavarok, renyhébb pupillareflex, generalizált izomhipotónia, mioklónus, hiporeflexia vagy areflexia, konvulziók, perifériás értágulat, hipotenzió vagy hipertenzió, bradikardia vagy tachikardia, illetve szívritmuszavarok, hipotermia, émelygés, hányás, hasmenés, túlzott nyálképződés, emelkedett májenzimszintek (SGOT és ALP), **rabdomiolízis**.”

#### **Betegtájékoztató**

- 4. pont „Lehetséges mellékhatások”

*Beszámoltak még az alábbiakról (gyakoriság ismeretlen)*

**Légzési nehézség alvás közben (alvási apnoé szindróma)**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

|                                                                                                                       |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| A CMDh álláspont elfogadása:                                                                                          | 2017. júniusi CMDh ülés. |
| Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:                               | 2017. augusztus 5.       |
| Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által): | 2017. október 4.         |