

**I pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* — PRAC) novērtējuma ziņojumu par iekšķīgi lietojama baklofēna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

### **Pašnāvība un ar pašnāvību saistīti notikumi**

Viens reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) apzināja 302 pašnāvību/pašnāvniecisku domu gadījumus saistībā ar baklofēna lietošanu. No šiem 302 gadījumiem 56 gadījumos tika izdarīta pašnāvība (ieskaitot vienu pašnāvības mēģinājumu, par ko ziņots līdztekus paveiktai pašnāvībai), 193 gadījumos bija pašnāvības mēģinājumi/pašnāvnieciska uzvedība/apzināta pārdozēšana, 40 gadījumos bija domas par pašnāvību, un 13 gadījumos veikta tīša saindēšanās. Lai gan ievērojamā daļā gadījumu bija vēl citi riska faktori pašnāvībai, nevar izslēgt baklofēna veicinošo lomu novērotajos notikumos.

Viena no bieži sastopamām baklofēna blakusparādībām ir depresija. Turklāt, kā norādīts zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā, ārstēšana ar baklofēnu var saasināt psihotiskos traucējumus, šizofrēniju, depresiju vai maniakālos traucējumus un alkoholismu. Tāpat arī gan domas par pašnāvību, gan pašnāvības mēģinājumi tiek minēti kā retākas intratekāli lietojama baklofēna blakusparādības. Ņemot vērā baklofēna farmakoloģiskās īpašības un tā pārdozēšanas smagās un potenciāli dzīvībai bīstamās sekas, jo īpaši tad, ja vienlaikus tiek lietotas vēl citas vielas, tiek uzskatīts, ka informācija par zālēm ir jāatjaunina, lai zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā sadaļā "Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi" pievienotu brīdinājumu ar nolūku informēt veselības aprūpes speciālistus un pacientus/aprūpētājus par šādu risku. Attiecīgi ir atjaunināta informācija lietošanas instrukcijā.

### **Neatbilstoša lietošana, ļaunprātīga lietošana un atkarība**

Zāļu ļaunprātīgas lietošanas un saistīto terminu kopējā pārskatīšanā tika konstatēti 216 ar baklofēnu saistīti gadījumi. No šiem 216 gadījumiem 152 gadījumi tika raksturoti kā apzināta pārdozēšana, 53 gadījumos ziņoja par zāļu ļaunprātīgu lietošanu/neprecizētu ļaunprātīgu lietošanu/neprecizētiem notikumiem, un 11 gadījumus klasificēja kā atkarību no zālēm. Tika konstatēti arī ar to saistīti septiņi zinātniskajās publikācijās ziņoti gadījumi.

Biežas un ļoti biežas baklofēna blakusparādības ir attiecīgi eiforisks garastāvoklis un sedācija. Tiek uzskatīts, ka šāda garastāvokli pacilājoša iedarbība un, iespējams, mazākā mērā sedatīvais efekts ir potenciāli motivējošie faktori baklofēna ļaunprātīgai lietošanai, kā liecina gan zinātniskajās publikācijās ziņotie gadījumi, gan arī RAĪ datubāzē konstatētie gadījumi.

Ņemot vērā baklofēna ļaunprātīgas lietošanas un neatbilstošas lietošanas augsto potenciālu esošas vai agrākas vielu ļaunprātīgas lietošanas kontekstā vai lietošanu līdztekus psihiskām slimībām, kā liecina baklofēna farmakoloģiskās īpašības, zinātniskajās publikācijās labi dokumentētie gadījumu ziņojumi, galvenokārt pacientiem ar papildu riska faktoriem, kas saistīti ar vielu lietošanas traucējumiem, RAĪ konstatēto ļaunprātīgas lietošanas, neatbilstošas lietošanas un atkarības gadījumu kopumu drošuma datubāzē, signālu par vēlamā termina "Zāļu ļaunprātīga lietošana" nesamērīgumu Eiropā un zāļu informācijā esošais brīdinājums par nepieciešamību baklofēna lietošanu pārtraukt pakāpeniski, jo var rasties atcelšanas sindroms, tiek uzskatīts, ka zāļu informācija ir jāatjaunina, tajā iekļaujot tālāk formulēto brīdinājumu par risku un tādējādi informējot veselības aprūpes speciālistus un pacientus par šo drošuma problēmu. Attiecīgi ir atjaunināta informācija lietošanas instrukcijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par baklofēnu (iekšķīgi lietojams), CMDh uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur baklofēnu (iekšķīgi lietojams), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi.

Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas citas zāles, kas satur iekšķīgi lietojamu baklofēnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo CMDh nostāju.

## **II pielikums**

### **Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā**

Ieteicams veikt šādas izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas kā aktīvo vielu satur iekšķīgi lietojamu baklofēnu (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts ~~pārsvītrots~~).

## **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

Esošajā sadaļā "Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi" jāpievieno šādi brīdinājumi:

### **Psihiskie un nervu sistēmas traucējumi**

Lioresal terapijas laikā var paasināties porfīrija, anamnēzē esošs alkoholisms, hipertensija, psihotiskie traucējumi, šizofrēnija, depresīvie vai maniakālie traucējumi, apjukuma stāvokļi vai Parkinsona slimība. Tāpēc pacientiem, kuriem ir kāds no šiem stāvokļiem, ārstēšana ir jāveic piesardzīgi un jānodrošina stingra uzraudzība.

**Zinots par pašnāvībām un ar pašnāvību saistītiem notikumiem pacientiem, kas ārstēti ar baklofēnu. Vairumā gadījumu pacientiem bija papildu riska faktori, kas saistīti ar paaugstinātu pašnāvības risku, tostarp alkohola lietošanas problēmas, depresija un/vai pašnāvības mēģinājumi anamnēzē. Pacienti ar pašnāvības papildu riska faktoriem, terapijas laikā cieši jāuzrauga. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) ir jāinformē par to, ka ir jāvēro, vai pacientam nerodas klīniskā stāvokļa pasliktināšanās, pašnāvnieciska uzvedība vai domas, vai neparastas izmaiņas uzvedībā, un nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības, ja ir šādi simptomi.**

**Ir zinots par neatbilstošas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas un atkarības gadījumiem, lietojot baklofēnu. Jāievēro piesardzība attiecībā uz pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijusi ļaunprātīga vielu lietošana, un jāvēro, vai pacientiem nerodas baklofēna neatbilstošas lietošanas, ļaunprātīgas lietošanas vai atkarības simptomi, piemēram, devas palielināšana, uzvedība, kas liecina par tieksmi pēc zālēm, tolerances veidošanās.**

### **Lietošanas instrukcija**

- 2. punkts. "Kas Jums jāzina pirms baklofēna lietošanas"

Pirms baklofēna lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

.....

- ja Jums anamnēzē ir alkoholisms, ~~vai~~ Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu **vai anamnēzē ir ļaunprātīga zāļu lietošana vai atkarība no zālēm.**

Dažiem ar baklofēnu ārstētiem cilvēkiem ir bijušas domas nodarīt sev pāri vai nogalināt sevi, vai viņi ir mēģinājuši izdarīt pašnāvību. Vairumam šo cilvēku bija arī depresija, viņi pārmērīgi lietoja alkoholu, vai viņiem bija nosliece uz domām par pašnāvību. Ja Jums jebkad ir domas nodarīt sev pāri vai domas par pašnāvību, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Arī lūdziet saviem radniekiem vai tuviem draugiem pateikt Jums, ja viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā, un lūdziet viņiem izlasīt šo zāļu lietošanas instrukciju.

**III pielikums**

**Šis vienošanās ieviešanas grafiks**

## Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

|                                                                                                             |                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| CMDh vienošanās pieņemšana                                                                                  | 2019. gada maija CMDh sanāksme |
| Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm                                     | 2019. gada 12. jūlijs          |
| Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu) | 2019. gada 11. septembris      |