

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för baklofen (oral) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter en kumulativ genomgång av samtliga fallrapporter om centralt sömnapné syndrom med baklofen fann PRAC att den tillhandahållna datauppsättningen ger stöd för ett orsakssamband med baklofen. Även om kommittén konstaterar att alkohol är en riskfaktor för "sömnapné syndrom", enades den om att ändringar behöver göras i avsnitt 4.8 i produktinformationen genom inkludering av denna biverkning med "ingen känd" frekvens, åtföljd av en förklarande fotnot.

Dessutom fann PRAC att en kumulativ kritisk analys av fallen av rabdomyolys och relaterade termer gav stöd för ett orsakssamband vid både överdosering av baklofen och abrupt utsättning av baklofen. Kommittén anser därför att avsnitt 4.4 och 4.9 måste ändras genom tillägget av "rabdomyolys" som en möjlig följd av abrupt utsättning av baklofen respektive överdosering av baklofen.

Efter att ha granskat fallen av toxisk encefalopati med baklofen fann PRAC slutligen att de flesta av de rapporterade fallen var en följd av administreringen av baklofen till patienter med terminal njursvikt eller nedsatt njurfunktion vid en dos som överskred den rekommenderade dosen i produktresumén; patienterna uppvisade symptom på överdosering av baklofen, av vilka de flesta var av neurologisk art. Kommittén anser därför att avsnitt 4.4 måste ändras för att optimera varningar och försiktighet för populationen med nedsatt njurfunktion.

Mot bakgrund av uppgifterna i de granskade periodiska säkerhetsrapporterna ansåg PRAC därför att ändringar behöver göras i produktinformationen till läkemedel som innehåller baklofen.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för baklofen (oral) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller baklofen (oral) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller baklofen (oral) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande:

Abrupt utsättning:

"Behandlingen ska alltid (om inte allvarliga biverkningar inträffar) sättas ut gradvis genom en successiv minskning av dosen under en period av cirka 1–2 veckor. Ångest och förvirringstillstånd, delirium, hallucinationer, psykotisk sjukdom, mani eller paranoia, kramper (status epilepticus), dyskinesi, takykardi, hypertermi, rabdomyolys och tillfällig förvärring av spasticitet som ett återkomstfenomen (rebound) har rapporterats vid abrupt utsättning av Lioresal, särskilt efter långvarig medicinering."

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras enligt följande:

Nedsatt njurfunktion:

"Baklofen bör ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion och ska administreras till patienter med terminal njursvikt endast om den förväntade nyttan överväger den potentiella risken (se avsnitt 4.2 Dosering och administrerings sätt). Neurologiska tecken och symtom på överdosering inräknat kliniska manifestationer av toxisk encefalopati (t.ex. förvirring, desorientering, somnolens och sänkt medvetandegrad) har setts hos patienter med nedsatt njurfunktion som tar oral baklofen vid doser på över 5 mg per dag. Patienter med nedsatt njurfunktion bör noga övervakas avseende omedelbar diagnos av tidiga toxicitetssymtom.

Särskild försiktighet krävs när baklofen kombineras med droger eller läkemedel som på ett signifikant sätt kan påverka njurfunktionen. Njurfunktionen ska noga övervakas och den dagliga baklofendosen justeras i enlighet med detta för att förhindra baklofentoxicitet."

[....]

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning "sömnapné syndrom *" ska läggas till under organsystemet Centrala och perifera nervsystemet med "ingen känd" frekvens.

Biverkningen ska åtföljas av följande förklarande fotnot: "* Fall av centralt sömnapné syndrom har setts med baklofen i höga doser (≥ 100 mg) hos patienter som är alkoholberoende".

- Avsnitt 4.9

Formuleringen ska ändras enligt följande:

[....]

"Följande kan även inträffa: förvirring, hallucinationer, agitation, kramp, onormalt elektroencefalogram (mönster av undertryckta stötar och trifasiska vågor), ackommodationsrubbing, nedsatt pupillreflex; generaliserad muskulär hypotoni, myokloni, hyporeflexi eller areflexi; kramper; perifer vasodilatation,

hypotoni eller hypertoni, bradykardi eller takykardi, eller hjärtarytmi; hypotermi; illamående, kräkning, diarré, saliv hypersekretion; förhöjda leverenzymmer, SGOT- och AP-värden, rabdomyolys."

Bipacksedel

- Avsnitt 4 "Möjliga biverkningar"

Rapporteras även (ingen känd frekvens)

Besvär med att andas under sömn (sömnapnésyndrom)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	CMD(h)-mötet i juni 2017
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	5 augusti 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	4 oktober 2017