

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) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Efter en samlet gennemgang af alle caserapporter om centralt søvnapnøsyndrom med baclofen konkluderede PRAC, at det leverede datasæt støtter evidensen for en årsagssammenhæng med baclofen. Selv om udvalget anerkendte, at alkohol er en risikofaktor for "søvnapnøsyndrom", fastslog udvalget, at det er berettiget at ændre punkt 4.8 i produktresuméet ved at medtage denne bivirkning med hyppigheden "ikke kendt", ledsaget af en forklarende fodnote.

PRAC bemærkede endvidere, at en samlet kritisk analyse af tilfælde af rhabdomyolyse og relaterede termer gav evidens for en årsagssammenhæng i forbindelse med både en overdosis af baclofen og pludseligt ophør med baclofen. Udvalget er derfor af den opfattelse, at det er nødvendigt at ændre punkt 4.4 og 4.9 ved at tilføje "rhabdomyolyse" som en mulig konsekvens af henholdsvis et pludseligt ophør med baclofen og en overdosis af baclofen.

Endelig bemærkede PRAC på baggrund af gennemgangen af tilfælde af toksisk encefalopati med baclofen, at størstedelen af de rapporterede tilfælde fandt sted som følge af indgivelsen af en større dosis baclofen end den, der anbefales i produktresuméet, til patienter med nyresygdom i slutstadiet eller kompromitteret nyrefunktion. Patienterne havde symptomer på en overdosis af baclofen, og de fleste af disse symptomer var af neurologisk karakter. Udvalget er derfor af den opfattelse, at det er nødvendigt at ændre punkt 4.4 for at optimere advarslerne og forsigtighedsreglerne vedrørende brugen hos populationen med nedsat nyrefunktion.

På baggrund af dataene i de gennemgåede PSUR'er fandt PRAC det derfor berettiget at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende oral baclofen.

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 markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

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

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Advarslen bør ændres som følger:

Pludseligt ophør:

"Behandlingen bør altid (medmindre der opstår alvorlige bivirkninger) seponeres gradvist ved langsomt at nedsætte dosis i løbet af en periode på ca. 1-2 uger. Angst og konfusion, delirium, hallucinationer, psykotisk lidelse, mani eller paranoia, kramper (status epilepticus), dyskinesi, takykardi, hypertermi, rhabdomyolyse og midlertidig forværring af spasticitet som et reboundfænomen er blevet rapporteret efter pludseligt ophør med Lioresal, specielt efter længerevarende behandling."

- Punkt 4.4

Advarslen bør ændres som følger:

Nedsat nyrefunktion:

"Baclofen bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion og må kun administreres til patienter med terminal nyreinsufficiens, hvis den forventede fordel opvejer den potentielle risiko (se punkt 4.2 Dosering og administration). Neurologiske tegn og symptomer på overdosis, herunder kliniske manifestationer af toksisk encefalopati (f.eks. konfusion, desorientering, somnolens og nedsat bevidsthedsniveau), er observeret hos patienter med nedsat nyrefunktion, der tog oral baclofen i doser på over 5 mg om dagen. Patienter med nedsat nyrefunktion bør monitoreres nøje med henblik på en hurtig diagnosticering af tidlige symptomer på toksicitet.

Der skal udvises særlig forsigtighed, når baclofen kombineres med lægemidler, som kan have signifikant indvirkning på nyrefunktionen. Nyrefunktionen skal monitoreres nøje, og daglig dosis af baclofen skal justeres tilsvarende for at undgå baclofens toksicitet."

[....]

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning, "søvnapnøsyndrom*", bør tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden "ikke kendt".

Bivirkningen bør ledsages af følgende forklarende fodnote: "* Tilfælde af centralt søvnapnøsyndrom er observeret med baclofen i høje doser (≥ 100 mg) hos patienter, som er alkoholafhængige".

- Punkt 4.9

Ordlyden bør ændres som følger:

[....]

"Der kan også forekomme: konfusion, hallucinationer, agitation, konvulsion, unormalt elektroencefalogram ("burst suppression"-mønster og trifasiske bølger), akkommodationsforstyrrelse,

svækket pupilrefleks, generaliseret muskelhypotoni, myokloni, hyporefleksi eller arefleksi, kramper, perifer vasodilatation, hypotension eller hypertension, bradykardi, takykardi eller hjertearytmi, hypotermi, kvalme, opkastning, diarré, øget sekretion af sput, forhøjede leverenzymmer, SGOT- og AF-værdier, **rhabdomyolyse**."

Indlægsseddel

- Punkt 4 "Bivirkninger"

Også indberettet (hyppighed ikke kendt)

Vejtrækningsbesvær under søvn (søvnapnøsyndrom)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i juni 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	5. august 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	4. oktober 2017