

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Baclofen (zum Einnehmen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Bezugnehmend auf eine kumulative Überprüfung aller Fallberichte von zentralem Schlafapnoe-Syndrom im Zusammenhang mit Baclofen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass der vorgelegte Datensatz die Evidenz eines Kausalzusammenhangs mit Baclofen unterstützt. Obwohl der Ausschuss anerkannte, dass Alkohol ein Risikofaktor für das „Schlafapnoe-Syndrom“ ist, stimmte er zu, dass Änderungen an Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Hinblick auf die Aufnahme dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung mit der Häufigkeitsangabe „unbekannt“ zusammen mit einer erklärenden Fußnote erforderlich sind.

Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass eine kumulative kritische Analyse der Fälle von Rhabdomyolyse (einschließlich verwandter Begriffe) Evidenz für einen Kausalzusammenhang im Rahmen von sowohl einer Überdosierung von Baclofen als auch eines plötzlichen Absetzens von Baclofen lieferte. Daher ist der Ausschuss der Ansicht, dass Änderungen an den Abschnitten 4.4 und 4.9 im Hinblick auf die Aufnahme von „Rhabdomyolyse“ als mögliche Folge eines plötzlichen Absetzens von Baclofen und einer Überdosierung von Baclofen erforderlich sind.

Abschließend stellte der PRAC auf Grundlage der Überprüfung der Fälle von toxischer Enzephalopathie im Zusammenhang mit Baclofen fest, dass die meisten berichteten Fälle aufgrund der Verabreichung von Baclofen an Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion bei einer Dosis, die die empfohlene Dosis in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels überschritt, auftraten; die Patienten wiesen Symptome einer Überdosierung von Baclofen auf, von denen die meisten neurologischer Natur waren. Daher ist der Ausschuss der Ansicht, dass eine Änderung an Abschnitt 4.4 erforderlich ist, um die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung in der Population mit eingeschränkter Nierenfunktion zu optimieren.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge des PSUR-Bewertungsverfahrens vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen an der Produktinformation von Arzneimitteln, die Baclofen zum Einnehmen enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Baclofen (zum Einnehmen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Baclofen (zum Einnehmen) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Baclofen (zum Einnehmen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Plötzliches Absetzen:

„Die Behandlung sollte immer (es sei denn es treten schwere Nebenwirkungen auf) schrittweise abgesetzt werden, indem die Dosierung über einen Zeitraum von etwa 1-2 Wochen sukzessive gesenkt wird. Angst und Verwirrheitszustand, Delirium, Halluzinationen, psychotische Störungen, Manie oder Paranoia, Konvulsionen (Status epilepticus), Dyskinesie, Tachykardie, Hyperthermie, **Rhabdomyolyse** und vorübergehende Verschlechterungen von Spastiken als Rebound-Phänomen wurden bei plötzlichem Absetzen von Baclofen, insbesondere nach langfristiger Medikation, berichtet.“

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Nierenfunktionsstörung:

„Baclofen sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden und sollte Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nur verabreicht werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung). **Neurologische Zeichen und Symptome einer Überdosierung, einschließlich klinischer Manifestationen einer toxischen Enzephalopathie (z. B. Verwirrtheit, Orientierungsstörung, Schläfrigkeit und eingeschränktes Bewusstsein), wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet, die Baclofen zur oralen Anwendung in Dosen von über 5 mg pro Tag eingenommen hatten. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten im Hinblick auf eine unverzügliche Diagnose früher Symptome einer Toxizität engmaschig überwacht werden.**

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Baclofen mit Wirkstoffen oder Arzneimitteln kombiniert wird, die die Nierenfunktion signifikant beeinträchtigen können. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht und die tägliche Dosis von Baclofen entsprechend angepasst werden, um einer Baclofen-Toxizität vorzubeugen.“

[....]

- Abschnitt 4.8

Die Nebenwirkung „**Schlafapnoe-Syndrom**“ ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit der Häufigkeit „unbekannt“ hinzuzufügen:

Die Nebenwirkung sollte die folgende erklärende Fußnote enthalten: „***Fälle von zentralem Schlafapnoe-Syndrom wurden im Zusammenhang mit Baclofen bei hohen Dosen (≥ 100 mg) bei alkoholabhängigen Patienten beobachtet.**“

- Abschnitt 4.9

Der Wortlaut sollte wie folgt überarbeitet werden:

[....]

„Auch besteht eine Anfälligkeit für: Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Konvulsionen, abnormales Elektroenzephalogramm (Burst-Suppression-Muster und triphasische Wellen), Akkommodationsfehler, gestörter Pupillenreflex, generalisierte Muskelhypotonie, Myoklonien, Hyporeflexie oder Areflexie,, periphere Vasodilatation, Hypotonie oder Hypertonie, Bradykardie oder Tachykardie oder Herzrhythmusstörung, Hypothermie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Hypersalivation, Leberenzym-, SGOT- und AP-Werte erhöht, **Rhabdomyolyse.**“

Packungsbeilage

- Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Auch berichtet (unbekannte Häufigkeit)

Atemprobleme während des Schlafs (Schlafapnoe-Syndrom)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	5. August 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. Oktober 2017