

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:

Suizid und suizidbezogene Ereignisse

Einer der Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels identifizierte 302 Fälle im Zusammenhang mit *Suizidalität/Suizidgedanken* bei der Anwendung von Baclofen. Von diesen 302 Fällen wurden 56 Fälle von vollendetem *Suizid* (einschließlich eines Falles eines *Suizidversuchs*, der zusammen mit vollendetem *Suizid* gemeldet wurde), 193 Fälle von *Suizidversuch/suizidalem Verhalten/absichtlicher Überdosis*, 40 Fälle von *Suizidgedanken* und 13 Fälle von *vorsätzlicher Vergiftung* gemeldet. Trotz der in einem erheblichen Anteil der Fälle vorliegenden zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid kann nicht ausgeschlossen werden, dass Baclofen zu den beobachteten Ereignissen beigetragen hat.

Depression ist eine der häufigsten Nebenwirkungen von Baclofen. Darüber hinaus können, wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben, Psychosen, Schizophrenie, depressive oder manische Störungen und Alkoholismus durch die Behandlung mit Baclofen verschlimmert werden. Zudem sind sowohl Suizidgedanken als auch Suizidversuch als gelegentliche Nebenwirkungen von intrathekal verabreichtem Baclofen aufgeführt. Angesichts der pharmakologischen Eigenschaften von Baclofen und in Anbetracht der schweren und potenziell lebensbedrohlichen Folgen einer Baclofen-Überdosierung, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen, wird die Aktualisierung der Produktinformation als erforderlich erachtet um einen Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter der bestehenden Überschrift „Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems“ aufzunehmen und so Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuungspersonen auf dieses Risiko aufmerksam zu machen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Unsachgemäßer Gebrauch, Missbrauch, und Abhängigkeit

Bei einer kumulativen Überprüfung im Zusammenhang mit Baclofen in Hinblick auf Arzneimittelmisbrauch und der damit in Zusammenhang stehenden Begriffe wurden 216 relevante Fälle identifiziert. Von diesen 216 Fällen wurde in 152 Fällen *absichtliche Überdosis* beschrieben, 53 Fälle wurden als *Arzneimittelmisbrauch/nicht näher spezifizierter Missbrauch/nicht näher spezifiziert* gemeldet und 11 Fälle wurden als *Arzneimittelabhängigkeit* eingestuft. Außerdem wurden sieben relevante Fallberichte aus der Literatur identifiziert.

Euphorische Stimmung und *Sedierung* sind häufige bzw. sehr häufige Nebenwirkungen von Baclofen. Diese stimmungsaufhellende Eigenschaft, und möglicherweise in geringerem Maße die sedierende Wirkung, werden beide als potenziell motivierende Faktoren für einen Missbrauch von Baclofen angeführt, wie sowohl anhand der Fallberichte aus der Literatur als auch anhand der in der Datenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen identifizierten Fälle veranschaulicht wird.

Angesichts des großen Potenzials für unsachgemäßen Gebrauch und Missbrauch bei Anwendung von Baclofen im Zusammenhang mit einem bestehendem oder einem aus der Vorgeschichte bekanntem Arzneimittelmisbrauch oder psychiatrischen Begleiterkrankungen, sowie den pharmakologischen Eigenschaften von Baclofen, den gut dokumentierten Fallberichten aus der Literatur (überwiegend bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suchtmittelmisbrauchsstörung), der Häufung relevanter Fälle von unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit in der Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dem Disproportionalitäts-Signal für den Preferred Term „Arzneimittelmisbrauch“ in Europa, und dem bestehenden Warnhinweis in der

Produktinformation, Baclofen aufgrund des Potenzials für Entzugerscheinungen stufenweise abzusetzen, wird der Schluss gezogen, dass die Produktinformation zu aktualisieren ist. Ein Warnhinweis bezüglich des nachstehend beschriebenen Risikos ist aufzunehmen um damit Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten auf diese Sicherheitsbedenken aufmerksam zu machen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

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/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, 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, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh-Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

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

Es werden die folgenden Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die den Wirkstoff Baclofen (zum Einnehmen) enthalten, empfohlen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~):

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Es sind folgende Warnhinweise unter der bestehenden Überschrift „Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems“ hinzuzufügen:

Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems

Porphyrie, Alkoholismus in der Anamnese, Hypertonie, Psychosen, Schizophrenie, Depressionen oder manische Störungen, Verwirrheitszustände oder Parkinson-Krankheit können durch die Behandlung mit Lioresal verschlimmert werden. Patienten, die an diesen Erkrankungen/Zuständen leiden, sind daher mit Vorsicht zu behandeln und engmaschig zu überwachen.

Bei mit Baclofen behandelten Patienten wurden Suizid und suizidbezogene Ereignisse berichtet. In den meisten Fällen lagen bei den Patienten zusätzliche Risikofaktoren vor, die mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert sind, einschließlich Alkoholmissbrauchsstörung, Depression und/oder frühere Suizidversuche in der Anamnese. Zusammen mit der Arzneimitteltherapie ist eine engmaschige Überwachung der Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Suizid durchzuführen. Patienten (sowie deren Betreuungspersonen) sind auf die Notwendigkeit zur Überwachung hinsichtlich einer klinischen Verschlechterung, suizidalem Verhalten bzw. Gedanken oder ungewöhnliche Veränderungen des Verhaltens aufmerksam zu machen und anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Fälle von unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit wurden im Zusammenhang mit Baclofen gemeldet. Bei Patienten mit Substanzmissbrauch in der Anamnese ist Vorsicht geboten, und der Patient ist auf Symptome von unsachgemäßem Gebrauch, Missbrauch, oder Abhängigkeit von Baclofen zu überwachen, z. B. Dosiserhöhungen, drogensüchtiges Verhalten, Entwicklung von Toleranz.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von Baclofen beachten?“

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Baclofen einnehmen, wenn Sie:

.....

- Alkoholismus in Ihrer Vorgeschichte haben, ~~oder~~ übermäßige Alkoholmengen zu sich nehmen oder Arzneimittelmisbrauch oder -abhängigkeit in Ihrer Vorgeschichte haben

Manche Personen, die mit Baclofen behandelt wurden, entwickelten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen, oder sie haben versucht sich das Leben zu nehmen. Die meisten dieser Personen litten zusätzlich an Depressionen, hatten übermäßige Alkoholmengen zu sich genommen oder neigten bereits zu Selbstmordgedanken. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt daran denken, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder begeben Sie sich in ein Krankenhaus. Bitten Sie außerdem einen Verwandten oder einen engen Freund, Ihnen mitzuteilen, wenn dieser wegen irgendwelcher Veränderungen Ihres Verhaltens besorgt ist, und bitten Sie ihn, diese Packungsbeilage zu lesen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. Juli 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. September 2019