

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeadelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor baclofen (oraal), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Naar aanleiding van een cumulatieve beoordeling van alle meldingen van centraal slaapapneusyndroom bij gebruik van baclofen concludeerde het PRAC dat de overgelegde dataset bewijs voor een causaal verband met baclofen ondersteunt. Hoewel erkend wordt dat alcohol een risicofactor is voor "slaapapneusyndroom", was het Comité van oordeel dat het gerechtvaardigd is rubriek 4.8 van de SPC te wijzigen door deze bijwerking met frequentie "niet bekend", begeleid door een verklarende voetnoot, toe te voegen.

Daarnaast merkte het PRAC op dat een cumulatieve kritische analyse van gevallen van rabdomyolyse en verwante termen bewijs biedt voor een causaal verband in de context van overdosering van baclofen en abrupte stopzetting van de behandeling met baclofen. Daarom is het Comité van mening dat het noodzakelijk is in rubriek 4.4 en 4.9 "rabdomyolyse" als mogelijk gevolg van respectievelijk abrupte stopzetting van de behandeling met baclofen en overdosering met baclofen toe te voegen.

Tot slot merkte het PRAC op basis van de beoordeling van gevallen van toxische encefalopathie bij gebruik van baclofen op dat het merendeel van de gemelde gevallen optrad als gevolg van de toediening van baclofen aan patiënten met eindstadium nierfalen of verminderde nierfunctie bij een dosis hoger dan de in de SPC aanbevolen dosis; de patiënten presenteerden zich met symptomen van overdosering met baclofen, waarvan het merendeel neurologisch van aard was. Daarom is het Comité van mening dat een wijziging in rubriek 4.4 noodzakelijk is om de waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik in de populatie met nierinsufficiëntie te optimaliseren.

Derhalve was het PRAC, gezien de beschikbare gegevens in de beoordeelde PSUR's, van mening dat veranderingen in de productinformatie van geneesmiddelen die orale baclofen bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor baclofen (oraal) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) baclofen (oraal) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die baclofen (oraal) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Abrupte stopzetting:

“De behandeling dient altijd (tenzij ernstige bewerkingen optreden) geleidelijk te worden stopgezet door de dosering over een periode van ongeveer 1-2 weken geleidelijk te verlagen. Angst en verwarde toestand, delirium, hallucinaties, psychotische stoornis, manie of paranoia, convulsies (status epilepticus), dyskinesie, tachycardie, hyperthermie, rabdomyolyse en tijdelijke verergering van spasticiteit als reboundfenomeen werden gemeld bij abrupte stopzetting van de behandeling met Lioresal, met name na langdurige toediening.”

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden aangepast:

Nierinsufficiëntie:

“Baclofen moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie en mag alleen aan patiënten met eindstadium nierfalen worden toegediend als het verwachte voordeel groter is dan het potentiële risico (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening). Neurologische tekenen en symptomen van overdosering waaronder klinische manifestaties van toxische encefalopathie (bijv. verwardheid, desoriëntatie, slaperigheid en een verlaagd bewustzijnsniveau) werden waargenomen bij patiënten met nierinsufficiëntie die orale baclofen innemen met doses van meer dan 5 mg per dag. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten zorgvuldig worden gecontroleerd voor een snelle diagnose van vroege symptomen van toxiciteit.

Er moet bijzondere voorzichtigheid worden betracht wanneer baclofen wordt gecombineerd met drugs of geneesmiddelen die de nierfunctie significant beïnvloeden. De nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd en de dagelijkse dosering van baclofen moet dienovereenkomstig worden aangepast om toxiciteit van baclofen te voorkomen.”

[....]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking “slaapapneusyndroom*” dient te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse “Zenuwstelselaandoeningen” met de frequentie “niet bekend”.

De bijwerking dient te worden begeleid door de volgende verklarende voetnoot: “* Gevallen van centraal slaapapneusyndroom werden waargenomen bij gebruik van hoge doses (≥ 100 mg) bij patiënten die alcoholafhankelijk zijn”.

- Rubriek 4.9

De formulering dient als volgt te worden herzien:

[....]

“Bijwerkingen die ook kunnen optreden zijn: verwardheid, hallucinaties, agitatie, convulsie, abnormaal elektro-encefalogram (burst-suppressiepatroon en drie-fase golven), accommodatie-aandoening, verminderde pupilreflex; gegeneraliseerde spierhypotonie, myoklonie, hyporeflexie of areflexie; convulsies; perifere vasodilatatie, hypotensie of hypertensie, bradycardie of tachycardie, of cardiale aritmie; hypothermie; misselijkheid, braken, diarree, salivaire hypersecretie; verhoogde leverenzym-, SGOT- en AP-waarden, **rabdomyolyse.**”

Bijsluiter

- Rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”

Ook gemeld (frequentie niet bekend)

Moeite met ademen tijdens de slaap (slaapapneusyndroom)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	5 augustus 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 oktober 2017