

## **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:

### **Zelfmoord en zelfmoordgerelateerde voorvallen**

Eén houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft 302 gevallen vastgesteld die verband houden met suïcidaliteit/suïcidale ideatie bij baclofen. Onder deze 302 gevallen bevonden zich 56 gevallen van geslaagde zelfmoord (waaronder één zelfmoordpoging die samen met een geslaagde zelfmoord werd gemeld), 193 gevallen van zelfmoordpogingen/suïcidaal gedrag/opzettelijke overdosering, 40 gevallen van suïcidale ideatie en 13 gevallen van opzettelijke zelfvergiftiging. Hoewel in een aanzienlijk aantal gevallen sprake was van bijkomende risicofactoren voor zelfmoord, kan niet worden uitgesloten dat baclofen aan de voorvallen heeft bijgedragen.

Een vaak voorkomende bijwerking van baclofen is depressie. Daarnaast kunnen psychotische stoornissen, schizofrenie, depressieve of manische stoornissen en alcoholisme door de behandeling met baclofen worden verergerd, zoals uiteengezet in rubriek 4.4 van de SPC. Bovendien wordt zowel suïcidale ideatie als zelfmoordpoging vermeld als soms optredende bijwerking voor intrathecale baclofen. Gezien de farmacologische eigenschappen van baclofen en de ernstige en mogelijk levensbedreigende gevolgen van overdosering met baclofen, vooral wanneer het in combinatie met andere stoffen wordt ingenomen, wordt geoordeeld dat in rubriek 4.4 van de SPC onder het bestaande kopje “Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen” een waarschuwing moet worden opgenomen om professionele zorgverleners en patiënten/verzorgers op dit risico te wijzen. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

### **Verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid**

In een cumulatieve beoordeling van drugmisbruik en verwante termen voor baclofen werden 216 relevante gevallen vastgesteld. Van deze 216 gevallen werden 152 gevallen beschreven als opzettelijke overdosering, 53 gevallen als drugmisbruik/niet-gespecificeerd misbruik/niet-gespecificeerd en 11 als middelenafhankelijkheid. Er werden ook zeven relevante case-reports in de literatuur gevonden.

Euforie en sedatie zijn respectievelijk vaak voorkomende en zeer vaak voorkomende bijwerkingen van baclofen. Deze stemmingsverhogende eigenschap en mogelijk in mindere mate het sedatieve effect worden beide genoemd als potentiële motiverende factoren voor misbruik van baclofen, zoals naar voren komt uit de case-reports in de literatuur en de gevallen in de database van de vergunninghouder.

Gezien het grote potentieel voor misbruik en verkeerd gebruik van baclofen in de context van een reeds bestaande of medische voorgeschiedenis van middelenmisbruik of comorbide psychische stoornis, zoals blijkt uit de farmacologische eigenschappen van baclofen, de goed gedocumenteerde case-reports in de literatuur, vooral over patiënten met bijkomende risicofactoren voor middelenmisbruik, de accumulatie van relevante gevallen van misbruik, verkeerd gebruik en afhankelijkheid die door de vergunninghouder zijn gevonden in de veiligheidsdatabase, het signaal van disproportionaliteit voor de voorkeursterm “drugmisbruik” in Europa en de bestaande waarschuwing in de productinformatie over de noodzaak om het gebruik van baclofen geleidelijk te beëindigen vanwege het potentieel voor de inductie van een ontwenningssyndroom, wordt geoordeeld dat in de productinformatie een waarschuwing over dit risico moet worden opgenomen zoals hieronder

beschreven om professionele zorgverleners en patiënten op dit veiligheidsrisico te wijzen. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

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) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

## **Bijlage II**

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

De volgende wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die de werkzame stof baclofen (oraal) bevatten worden aanbevolen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~):

## **Samenvatting van de productkenmerken**

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwingen dienen te worden toegevoegd onder het bestaande kopje “Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen”:

### **Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen**

Porfyrie, geschiedenis van alcoholisme, hypertensie, psychotische stoornissen, schizofrenie, depressieve of manische stoornissen, verwarde toestand of ziekte van Parkinson kunnen door behandeling met Lioresal worden verergerd. Patiënten die aan deze aandoeningen lijden, dienen daarom met voorzichtigheid te worden behandeld en onder nauwlettend medisch toezicht te staan.

**Bij patiënten die met baclofen zijn behandeld, zijn zelfmoord en zelfmoordgerelateerde voorvallen gemeld. In de meeste gevallen hadden de patiënten bijkomende risicofactoren in verband met een verhoogd risico op zelfmoord, waaronder alcoholmisbruik, depressie en/of een geschiedenis van eerdere zelfmoordpogingen. Patiënten met bijkomende risicofactoren voor zelfmoord dienen tijdens de geneesmiddeltherapie onder nauwlettend toezicht te staan. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten erop worden gewezen alert te zijn op het optreden van klinische verergering, suïcidaal gedrag, zelfmoordgedachten of ongewone gedragsveranderingen en om onmiddellijk een arts te raadplegen als deze symptomen optreden.**

**Er zijn gevallen van verkeerd gebruik, misbruik, afhankelijkheid gemeld voor baclofen. Bij patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik is voorzichtigheid geboden en de patiënt moet worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van baclofen, bijvoorbeeld dosisescalatie, drugszoekend gedrag, ontwikkeling van geneesmiddeltolerantie.**

## **Bijsluiter**

- Rubriek 2 “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?”

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u:

.....

- een geschiedenis van alcoholisme heeft, ~~of~~ te veel alcohol drinkt of een geschiedenis van drugmisbruik of drugsafhankelijkheid heeft

Sommige mensen die met baclofen worden behandeld hebben erover gedacht zichzelf te verwonden of te doden of hebben geprobeerd zichzelf te doden. De meeste van deze mensen hadden ook een depressie, dronken te veel alcohol of waren vatbaar voor zelfmoordgedachten. Als u erover denkt zichzelf te verwonden of te doden, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar een ziekenhuis. Vraag ook een familielid of naaste vriend(in) om het u te vertellen wanneer zij zich zorgen maken over veranderingen in uw gedrag en vraag ze deze brochure te lezen.

### **Bijlage III**

#### **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## **Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

|                                                                                                                                                     |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:                                                                                                             | mei 2019, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:                                              | 12 juli 2019                        |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 11 september 2019                   |