

## **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 Venlafaxin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Die allgemein bekannten Risiken für schwerwiegende Folgen aufgrund von Suizidversuchen, Missbrauch, Überdosierungen und schwerwiegenden Vergiftungen im Zusammenhang mit Venlafaxin werden durch das Gesamtmuster der berichteten Daten in diesem PSUR-Bewertungsverfahren (PSUSA) bestätigt. Dies schließt ein, dass ein Teil der Fälle, inklusive Fälle mit tödlichem Ausgang, als kombinierte Vergiftung berichtet wurden und/oder bei Patienten mit Erkrankungen auftraten, die mit dem Risiko eines Suizidereignisses assoziiert sind, einschließlich der zugrunde liegenden Erkrankung (z. B. Major-Depression), die an sich ein bedeutender Risikofaktor für suizidale Ereignisse ist.

Somit bestätigt das Gesamtmuster der berichteten Ereignisse die klinisch bekannte hohe Komplexität bei suizidalem Verhalten/Suizidereignissen, die auch eine schwere Intoxikation mit Venlafaxin und häufig eine Vergiftung in Verbindung mit Alkohol, und/oder anderen Arzneimitteln oder anderen Substanzen beinhaltet.

Klinische Erfahrung und aktuelle Literatur zeigen, dass der Umgang mit derartigen Fällen von Überdosierung außerordentlich herausfordernd sein kann, mit Symptomen, bei denen z. B. Serotonin-Syndrom, schwerwiegende Anfälle und ernste kardiale Risiken involviert sind. In der Literatur finden sich Informationen über die Mengen, die eine schwerwiegende Toxizität zur Folge haben können. Unter anderem kann bei Erwachsenen die Einnahme von etwa 3 g oder mehr zu schweren Vergiftungssymptomen führen. Diese Informationen sind für den verordnenden Arzt von Bedeutung. Aufgrund der Komplexität der Notfallbehandlung wird empfohlen, umgehend Kontakt mit z. B. den regionalen Giftnotrufzentralen, Giftinformationszentren oder einem Spezialisten für Vergiftungen aufzunehmen.

In Anbetracht der aus der Literatur und Spontanberichten verfügbaren Daten zu Risiken gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation entsprechend geändert werden sollte.

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 Venlafaxin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Venlafaxin enthält/enthalten, 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 Venlafaxin 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

Vor dem Abschnitt Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung soll folgender Abschnitt hinzugefügt werden:

#### **Überdosierung**

**Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keinen Alkohol zu konsumieren, da dies Auswirkungen auf das ZNS hat und zu einer klinischen Verschlechterung psychischer Erkrankungen sowie zu möglichen unerwünschten Wechselwirkungen mit Venlafaxin, einschließlich ZNS-dämpfende Wirkungen, führen kann (Abschnitt 4.5). Über eine Überdosierung von Venlafaxin wurde vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet, darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang (Abschnitt 4.9).**

**Verschreibungen von Venlafaxin sollten in der kleinsten, mit einer guten Patientenführung zu vereinbarenden Packungsgröße erfolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.9).**

- Abschnitt 4.5

#### Ethanol

##### Löschung von:

~~Es wurde gezeigt, dass Venlafaxin die durch Ethanol verursachte Beeinträchtigung geistiger und motorischer Fähigkeiten nicht verstärkt. Jedoch sollten, wie bei allen ZNS-aktiven Substanzen, die Patienten darauf hingewiesen werden, den Alkoholkonsum zu vermeiden.~~

##### Wird ersetzt durch:

**Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keinen Alkohol zu konsumieren, da dies Auswirkungen auf das ZNS hat und zu einer klinischen Verschlechterung psychischer Erkrankungen sowie zu möglichen unerwünschten Wechselwirkungen mit Venlafaxin, einschließlich ZNS-dämpfende Wirkungen, führen kann.**

- Abschnitt 4.9

Seit Markteinführung wurde über Überdosierung von Venlafaxin vor allem in Verbindung mit Alkohol und/oder anderen Arzneimitteln berichtet, **darunter auch Fälle mit tödlichem Ausgang**. Die am häufigsten bei Überdosierung berichteten Ereignisse umfassen Tachykardie, Änderungen des Bewusstseinsgrades (von Schläfrigkeit bis Koma), Mydriasis, Krampfanfälle und Erbrechen. Weitere berichtete Ereignisse schließen elektrokardiographische Veränderungen (z. B. Verlängerung der QT- und QRS-Strecke, Schenkelblock [siehe Abschnitt 5.1]), Kammertachykardie, Bradykardie, Blutdruckabfall, Schwindel und Todesfälle ein. **Bei Erwachsenen können nach Einnahme von etwa 3 Gramm Venlafaxin schwere Vergiftungssymptome auftreten.**

In publizierten retrospektiven Studien wird berichtet, dass eine Überdosierung von Venlafaxin mit einem im Vergleich zu SSRI höheren und im Vergleich zu trizyklischen Antidepressiva niedrigeren

Risiko für einen tödlichen Ausgang assoziiert sein kann. Epidemiologische Studien zeigten, dass mit Venlafaxin behandelte Patienten eine höhere Belastung mit Suizid-Risikofaktoren aufwiesen als mit SSRI behandelte Patienten. Inwieweit der Befund des erhöhten Risikos für einen tödlichen Ausgang der Toxizität von Venlafaxin bei Überdosierung bzw. irgendeinem Merkmal der mit Venlafaxin behandelten Patienten beigemessen werden kann, ist unklar.

~~Verschreibungen von Venlafaxin sollten in der kleinsten, mit einer guten Patientenführung zu vereinbarenden Packungsgröße des Arzneimittels erfolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu reduzieren. [zu Abschnitt 4.4 verschieben]~~

Empfohlene Therapie

**Eine schwere Vergiftung kann eine komplexe Notfallbehandlung und Überwachung erfordern. Daher wird bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Venlafaxin empfohlen, umgehend Kontakt mit z. B. den regionalen Giftnotrufzentralen, Giftinformationszentren oder einem Spezialisten für Vergiftungen aufzunehmen.**

Empfohlen werden die allgemein üblichen unterstützenden und symptomatischen Maßnahmen; Herzrhythmus und Vitalparameter sind zu überwachen. Wenn die Gefahr einer Aspiration besteht, wird das Herbeiführen von Erbrechen nicht empfohlen. Eine Magenspülung kann angezeigt sein, wenn sie frühzeitig erfolgt, oder bei Patienten mit Intoxikationserscheinungen. Auch durch Gabe von Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffs begrenzt werden. Forcierte Diurese, Dialyse, Hämo-perfusion und Blutaustauschtransfusion sind wahrscheinlich ohne Nutzen. Spezifische Gegenmittel für Venlafaxin sind nicht bekannt.

## **Packungsbeilage**

Abschnitt 2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Hinzufügung des folgenden Abschnitts vor dem Abschnitt Suizidgedanken und Verschlechterung Ihrer Depression oder Angststörung:

**Trinken Sie keinen Alkohol, während Sie mit [Arzneimittelname] behandelt werden, da dies zu extremer Müdigkeit und Bewusstlosigkeit führen kann. Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol und/oder bestimmten Arzneimitteln kann die Symptome Ihrer Depression und anderen Erkrankungen, wie z. B. Angststörungen, verschlimmern.**

Einnahme von [Arzneimittelname] zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

~~Während der Einnahme von [Arzneimittelname] sollten Sie auf Alkohol verzichten.~~ **Trinken Sie keinen Alkohol, während Sie mit [Arzneimittelname] behandelt werden. Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann zu extremer Müdigkeit und Bewusstlosigkeit führen und die Symptome Ihrer Depression und anderen Erkrankungen, wie z. B. Angststörungen, verschlimmern.**

Abschnitt 3. Wie ist [Arzneimittelname] einzunehmen?

Wenn Sie eine größere Menge von [Arzneimittelname] eingenommen haben, als Sie sollten

Konsultieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben als von Ihrem Arzt verschrieben.

**Eine Überdosierung kann lebensbedrohlich sein, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und/oder bestimmten Arzneimitteln (siehe „Einnahme von [Arzneimittelname] mit anderen Arzneimitteln“).**

Die Symptome einer eventuellen Überdosierung können einen raschen Herzschlag, Änderungen des Wachheitsgrades (von Schläfrigkeit bis Koma reichend), verschwommenes Sehen, Krämpfe oder Anfälle und Erbrechen einschließen.

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Januar 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. März 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. Mai 2023