

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την βενλαφαξίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Οι καλά τεκμηριωμένοι κίνδυνοι για σοβαρές εκβάσεις λόγω αποπειρών αυτοκτονίας, κατάχρησης, υπερδοσολογιών και σοβαρής δηλητηρίασης που σχετίζονται με τη βενλαφαξίνη επιβεβαιώνονται από το γενικότερο μοτίβο των αναφερόμενων δεδομένων στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας μονής αξιολόγησης ΕΠΠΑ (PSUSA). Αυτό εμπεριέχει ότι ένα ποσοστό περιστατικών, συμπεριλαμβανομένων αυτών με θανατηφόρα έκβαση, αναφέρεται ως συνδυασμένη δηλητηρίαση ή/και σε ασθενείς με νοσηρότητα συσχετιζόμενη με τον κίνδυνο αυτοκτονικού συμβάντος, συμπεριλαμβανομένης της υποκείμενης νόσου (π.χ. μείζονος κατάθλιψης) η οποία αποτελεί από μόνη της σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αυτοκτονικά συμβάντα.

Συνεπώς, το γενικότερο μοτίβο των αναφερόμενων συμβάντων επιβεβαιώνει μια ευρέως γνωστή κλινικά υψηλή πολυπλοκότητα σε περιστατικά αυτοκτονίας /αυτοκτονικού συμβάντος, τα οποία περιλαμβάνουν επίσης σοβαρή δηλητηρίαση με βενλαφαξίνη και συχνά συνδυασμένη δηλητηρίαση που περιλαμβάνει αλκοόλ ή/και άλλα φάρμακα ή άλλες ουσίες.

Η κλινική εμπειρία και η πρόσφατη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι τέτοια περιστατικά υπερδοσολογίας μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο να αντιμετωπιστούν, με συμπτώματα που περιλαμβάνουν π.χ. σύνδρομο σεροτονίνης, σοβαρές επιληπτικές κρίσεις και σοβαρούς καρδιακούς κινδύνους. Από τη βιβλιογραφία, υπάρχουν πληροφορίες που περιγράφουν τις ποσότητες που μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα. Σε αυτές περιλαμβάνεται ότι η πρόσληψη περίπου 3 g ή περισσότερο μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα σοβαρής δηλητηρίασης σε ενήλικες. Αυτή η πληροφορία θεωρείται πολύτιμη για τον συνταγογράφοντα. Λόγω της πολυπλοκότητας στην αντιμετώπιση διάσωσης, συνιστάται η άμεση επικοινωνία με π.χ. *[η διατύπωση να προσαρμοστεί σε εθνικό επίπεδο]* το εθνικό Κέντρο δηλητηριάσεων ή με κάποιον ειδικό δηλητηριάσεων.

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τους κινδύνους από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την βενλαφαξίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βενλαφαξίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βενλαφαξίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Προσθήκη των παρακάτω, πριν από την παράγραφο Αυτοκτονία/σκέψεις αυτοκτονίας ή κλινική επιδείνωση:

Υπερδοσολογία

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην κάνουν χρήση αλκοόλ, λαμβανομένων υπόψη των επιδράσεων του στο ΚΝΣ και της πιθανότητας κλινικής επιδείνωσης των ψυχιατρικών παθήσεων, καθώς και την πιθανότητα ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με τη βενλαφαξίνη, συμπεριλαμβανομένων των καταθλιπτικών επιδράσεων στο ΚΝΣ (παράγραφος 4.5). Έχει αναφερθεί υπερδοσολογία με βενλαφαξίνη κατά κύριο λόγο σε συνδυασμό με αλκοόλ ή/και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση (παράγραφος 4.9).

Η συνταγογράφηση της βενλαφαξίνης θα πρέπει να γίνεται για τη μικρότερη ποσότητα που αντιστοιχεί στην καλή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.9)

- Παράγραφος 4.5

Αιθανόλη

Διαγραφή του κειμένου:

~~Έχει αποδειχθεί ότι η βενλαφαξίνη δεν αυξάνει τη διαταραχή των νοητικών και κινητικών δεξιοτήτων που προκαλείται από την αιθανόλη. Παρόλα αυτά, όπως με όλες τις ουσίες που επενεργούν στο ΚΝΣ, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να αποφεύγουν την κατανάλωση αλκοόλ.~~

Να αντικατασταθεί με το παρακάτω:

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην κάνουν χρήση αλκοόλ, λαμβανομένων υπόψη των επιδράσεων του στο ΚΝΣ και της πιθανότητας κλινικής επιδείνωσης των ψυχιατρικών παθήσεων, καθώς και την πιθανότητα ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων με τη βενλαφαξίνη, συμπεριλαμβανομένων των καταθλιπτικών επιδράσεων στο ΚΝΣ.

- Παράγραφος 4.9

Κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπερδοσολογία με βενλαφαξίνη αναφέρθηκε κυρίως σε συνδυασμό με αλκοόλ και/ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, **συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με θανατηφόρα έκβαση**. Τα συχνότερα αναφερόμενα συμβάντα όσον αφορά την υπερδοσολογία περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αλλαγές στο επίπεδο της συνείδησης (που κυμαίνονται από υπνηλία έως κώμα), μυδρίαση, σπασμούς, και έμετο. Άλλα αναφερόμενα συμβάντα περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές [π.χ., παράταση του διαστήματος QT, ημισκελικός αποκλεισμός, παράταση του QRS (βλ. παράγραφο 5.1)], κοιλιακή ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, υπόταση, ίλιγγο, και θανάτους. **Συμπτώματα σοβαρής δηλητηρίασης μπορεί να προκύψουν σε ενήλικες μετά από πρόσληψη περίπου 3 γραμμαρίων βενλαφαξίνης.**

Δημοσιευμένες αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η υπερδοσολογία βενλαφαξίνης μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανατηφόρων εκβάσεων, σε σύγκριση με εκείνον που παρατηρείται με τα SSRI αντικαταθλιπτικά προϊόντα, αλλά μικρότερο από εκείνον των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βενλαφαξίνη έχουν υψηλότερη επιβάρυνση από παράγοντες κινδύνου για αυτοκτονία σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν SSRI. Ο βαθμός στον οποίο το εύρημα αυτό του αυξημένου κινδύνου για θανατηφόρες εκβάσεις μπορεί να αποδοθεί στην τοξικότητα της βενλαφαξίνης όταν λαμβάνεται σε υπερδοσολογία, σε αντίθεση με ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με βενλαφαξίνη, δεν είναι γνωστός.

Η συνταγογράφηση της βενλαφαξίνης θα πρέπει να γίνεται για τη μικρότερη ποσότητα του φαρμακευτικού προϊόντος που αντιστοιχεί στην καλή θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπερδοσολογίας. [μετακίνηση στην παράγραφο 4.4]

Συνιστώμενη θεραπεία

Η σοβαρή δηλητηρίαση ενδέχεται να απαιτεί πολύπλοκη αντιμετώπιση έκτακτης ανάγκης και παρακολούθηση. Συνεπώς, σε περίπτωση πιθανολογούμενης υπερδοσολογίας που σχετίζεται με την βενλαφαξίνη, συνιστάται η άμεση επικοινωνία με [π.χ. το εθνικό Κέντρο δηλητηριάσεων, ειδικό δηλητηριάσεων, να προσαρμοστεί σε εθνικό επίπεδο].

Συνιστώνται γενικά υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα· πρέπει να παρακολουθούνται ο καρδιακός ρυθμός και τα ζωτικά σημεία. Δεν συνιστάται η πρόκληση εμέτου όταν υφίσταται κίνδυνος εισρόφησης. Μπορεί να ενδείκνυται η πλύση στομάχου εάν γίνει σύντομα μετά τη λήψη του φαρμάκου ή σε συμπτωματικούς ασθενείς. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί επίσης να περιορίσει την απορρόφηση της δραστικής ουσίας. Δεν είναι πιθανό να υπάρξει όφελος από την πρόκληση διούρησης, την αιμοκάθαρση, την αιμοπροσρόφηση και την αφαιμαξομετάγγιση. Δεν είναι γνωστά ειδικά αντίδοτα για τη βενλαφαξίνη.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Παράγραφος 2. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προσθήκη των παρακάτω, πριν από την παράγραφο «Σκέψεις αυτοκτονίας και επιδείνωση της κατάθλιψης ή της αγχώδους διαταραχής σας»:

Μην πίνετε αλκοόλ ενόσω υποβάλλεστε σε θεραπεία με το [όνομα προϊόντος] καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική κούραση και απώλεια συνείδησης. Η ταυτόχρονη χρήση με αλκοόλ ή/και ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άλλων παθήσεων που έχετε, όπως της αγχώδους διαταραχής.

Το [όνομα προϊόντος] με τροφή, ποτό και οινόπνευμα

Θα πρέπει να αποφεύγετε το κατανάλωση αλκοόλ ενώ λαμβάνετε το [όνομα προϊόντος]. **Μην πίνετε αλκοόλ ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με το [όνομα προϊόντος]. Η ταυτόχρονη χρήση με αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική κούραση και απώλεια συνείδησης και μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άλλων παθήσεων που έχετε, όπως της αγχώδους διαταραχής.**

Παράγραφος 3. Πώς να πάρετε το [όνομα προϊόντος]

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση [όνομα προϊόντος] από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα αυτού του φαρμάκου από αυτή που σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας.

Η υπερδοσολογία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, ιδιαίτερα με ταυτόχρονη χρήση αλκοόλ ή/και ορισμένων φαρμάκων (βλ. «Άλλα φάρμακα και [όνομα προϊόντος]»).

Τα συμπτώματα της πιθανής υπερδοσολογίας ίσως περιλαμβάνουν ταχύ καρδιακό παλμό, αλλαγές στο επίπεδο εγρήγορσης (κυμαινόμενο από υπνηλία μέχρι κώμα), θαμπή όραση, σπασμούς ή κρίσεις, και έμετο.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιανουάριος 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	13/03/2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11/05/2023