

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for venlafaxin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

De veldokumenterede risici for alvorlige udfald på grund af selvmordsforsøg, misbrug, overdosering og alvorlig forgiftning forbundet med venlafaxin bekræftes af det generelle mønster af rapporterede data i denne PSUSA. Dette omfatter, at en del sager, herunder med dødelig udgang, er rapporteret som kombineret forgiftning og/eller rapporteret hos patienter med morbiditet forbundet med risikoen for selvmord, herunder den underliggende sygdom (fx svær depression), som i sig selv er en vigtig risikofaktor for selvmord.

Det generelle mønster af rapporterede tilfælde bekræfter således en klinisk velkendt høj kompleksitet i sager med selvmord, som også omfatter alvorlig forgiftning med venlafaxin og ofte kombineret med forgiftning med alkohol og/eller andre lægemidler eller andre stoffer.

Klinisk erfaring og den seneste litteratur viser, at sådanne sager omhandlende overdosering kan være usædvanligt vanskelige at håndtere og involverer symptomer som fx serotonin syndrom, svære krampeanfald og risiko for alvorlige hjerteproblemer. Litteraturen indeholder oplysninger, som beskriver mængderne, som kan forårsage svær toksicitet, herunder at et indtag på ca. 3 g eller mere kan udløse svære forgiftningssymptomer hos voksne. Disse oplysninger anses for værdifulde for receptudskriveren. På grund af kompleksiteten i den livreddende behandling anbefales øjeblikkelig kontakt til fx [*ordlyd tilpasses nationalt*] Giftlinjen eller en ekspert i forgiftning.

I lyset af tilgængelige data om risici fra litteraturen og spontane rapporter har PRAC konkluderet, at produktinformationen skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for venlafaxin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder venlafaxin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende venlafaxin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

***Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler***

**Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet** (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

## Produktresumé

- Punkt 4.4

Tilføjelse af følgende før punktet Selvmord/selvordstanker eller klinisk forværring:

### **Overdosering**

**Patienter skal tilrådes at undgå indtagelse af alkohol, idet CNS-påvirkning og den potentielle risiko for klinisk forværring af psykiske sygdomme samt risikoen for negativ interaktion med venlafaxin (herunder CNS-supprimerende effekt) tages i betragtning (pkt 4.5).**  
**Overdosering med venlafaxin er fortrinsvis rapporteret i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler, herunder i sager med dødelig udgang (pkt 4.9).**

**For at reducere risikoen for overdosering skal venlafaxin ordineres i den mindste mulige dosis, der er i overensstemmelse med god patientbehandling (se pkt. 4.9).**

- Punkt 4.5

### Ethanol

#### Sletning af:

~~Det er påvist, at venlafaxin ikke øger den svækkelse af de mentale og motoriske færdigheder, der forårsages af ethanol. Som med alle CNS-aktive stoffer skal patienter dog tilrådes at undgå at indtage alkohol.~~

#### Skal erstattes med:

**Patienter skal tilrådes at undgå indtagelse af alkohol, idet CNS-påvirkning og den potentielle risiko for klinisk forværring af psykiske sygdomme samt risikoen for negativ interaktion med venlafaxin (herunder CNS-supprimerende effekt) tages i betragtning.**

- Punkt 4.9

Ved erfaringerne efter markedsføring blev overdosering med venlafaxin fortrinsvis rapporteret i kombination med alkohol og/eller andre lægemidler, **herunder i sager med dødelig udgang**. De mest almindeligt rapporterede hændelser ved overdosering omfatter: Takykardi, ændringer i bevidsthedsniveau (fra somnolens til koma), mydriasis, kramper og opkastning. Andre rapporterede hændelser omfatter: EKG-ændringer (fx forlængelse af QT-intervallet, grenblok, QRS-forlængelse (se pkt. 5.1)), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotension, vertigo og dødsfald. **Symptomer på svær forgiftning forekommer hos voksne efter indtagelse af ca. 3 gram venlafaxin.**

Publicerede, retrospektive studier rapporterer, at overdosering af venlafaxin kan være forbundet med en forhøjet risiko for dødelig udgang i forhold til det, der ses med SSRI-antidepressiva, men lavere end for tricykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har påvist, at patienter, som behandles med venlafaxin, har en større andel af selvmordsrisikofaktorer end SSRI-patienter. I hvor høj grad fundet af en forhøjet risiko for dødelig udgang kan tilskrives venlafaxins toksicitet ved overdosering i modsætning til en række karakteristika hos patienter, som behandles med venlafaxin, er ikke klart.

Før at reducere risikoen for overdosering skal venlafaxin ordineres i den mindste mulige dosis, der er i overensstemmelse med god patientbehandling. [flyt til pkt. 4.4]

Anbefalet behandling

**Svær forgiftning kan kræve kompleks akut behandling og monitorering. Ved mistanke om overdosering med venlafaxin anbefales øjeblikkelig kontakt til [fx Giftlinjen, en ekspert i forgiftning, tilpasses nationalt] derfor.**

Det anbefales at yde generel symptomatisk behandling og støtteforanstaltninger. Hjerterytme og vitale tegn skal monitoreres. Fremkaldelse af opkastning frarådes, når der er risiko for aspiration. Ventrikelskyllning kan være indiceret, hvis den udføres kort tid efter indtagelse eller hos symptomatiske patienter. Administration af aktivt kul kan også begrænse absorptionen af det aktive indholdsstof. Forceret diurese, dialyse, hæmoperfusion og udskiftningstransfusion vil sandsynligvis ikke have nogen effekt. Der kendes ingen specifikke antidoter til venlafaxin.

## **Indlægsseddel**

Afsnit 2. Advarsler og forsigtighedsregler

Tilføjelse af følgende før afsnittet Selvmordstanker og forværring af din depression eller angst:

**Drik ikke alkohol, mens du er i behandling med [produktnavn], da det kan medføre ekstrem træthed og bevidstløshed. Samtidig brug med alkohol og/eller visse lægemidler kan forværre dine symptomer på depression og andre sygdomme, som f.eks. angsttilstande.**

Brug af [produktnavn] sammen med mad, drikke og alkohol

Undgå at drikke alkohol, mens du er i behandling med [produktnavn]. **Drik ikke alkohol, mens du er i behandling med [produktnavn]. Samtidig brug med alkohol kan medføre ekstrem træthed og bevidstløshed og kan forværre dine symptomer på depression og andre sygdomme, som f.eks. angsttilstande.**

Afsnit 3. Sådan skal du tage [produktnavn]

Hvis du har taget for meget [produktnavn]

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget mere af dette lægemiddel, end du har fået ordineret af lægen.

**Overdosering kan være livstruende, særligt ved samtidig brug af alkohol og/eller visse lægemidler (se "Brug af andre lægemidler sammen med [produktnavn]").**

Symptomerne på en mulig overdosering kan være hurtigt hjerteslag, ændringer i bevidsthedsniveau (varierende fra søvnighed til koma), sløret syn, kramper eller krampeanfald og opkastning.

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13. marts 2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. maj 2023