

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 Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor venlafaxine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De reeds bekende risico's op ernstige uitkomsten wegens suïcidepogingen, misbruik, overdosering en ernstige vergiftiging waarbij venlafaxine betrokken is, worden bevestigd door het algehele patroon in de gerapporteerde gegevens binnen deze PSUSA. Hieronder valt ook dat een deel van de gevallen, waaronder met fatale afloop, dat gemeld is als gecombineerde vergiftiging en/of bij patiënten met morbiditeit die gepaard gaat met een risico op suïcidevoorvallen, inclusief de onderliggende ziekte (bijv. ernstige depressie) die op zichzelf al een belangrijke risicofactor vormt voor suïcidevoorvallen.

Het algehele patroon van gemelde voorvallen bevestigt dus een klinisch reeds bekende hoge complexiteit in gevallen van suïcide/suïcidevoorvallen, waarbij ook ernstige intoxicatie met venlafaxine is betrokken en vaak gecombineerde vergiftiging met alcohol en/of andere geneesmiddelen of andere middelen.

Uit klinische ervaringen en recente literatuur blijkt dat dergelijke gevallen van overdosering een zeer grote uitdaging vormen bij het behandelen, met symptomen als bijv. serotoninesyndroom, ernstige convulsies en ernstige cardiale risico's. Vanuit de literatuur zijn gegevens beschikbaar die de hoeveelheden beschrijven die kunnen leiden tot ernstige toxiciteit; onder meer dat inname van ongeveer 3 g of meer bij volwassenen kan leiden tot ernstige vergiftigingssymptomen. Deze informatie wordt als waardevol beschouwd voor de voorschrijver. Wegens de complexiteit van de reddingsbehandeling wordt direct contact met bijv. [omschrijving nationaal aanpassen] het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een specialist op het gebied van vergiftigingen aanbevolen.

Op basis van de beschikbare gegevens over het (de) risico('s) uit de literatuur en spontane meldingen heeft het PRAC de conclusie getrokken dat de productinformatie dienovereenkomstig moet worden aangepast.

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 venlafaxine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) venlafaxine 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 venlafaxine 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)**

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

Toevoeging van het volgende, voorafgaand aan de paragraaf Suïcide/suïcidale ideeën of klinische verergering:

Overdosering

Patiënten moet worden geadviseerd om geen alcohol te gebruiken, gelet op de effecten ervan op het CZS en de mogelijke klinische verergering van psychiatrische aandoeningen, en de mogelijke nadelige interacties met venlafaxine, waaronder onderdrukkende effecten op het CZS (rubriek 4.5). Overdosering met venlafaxine is voornamelijk gemeld in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen, waaronder gevallen met fatale afloop (rubriek 4.9).

Venlafaxine dient in de laagste mogelijke hoeveelheid te worden voorgeschreven, in overeenstemming met goede patiëntzorg, om de kans op een overdosering te verkleinen (zie 4.9)

- Rubriek 4.5

Ethanol

Verwijderen van:

~~Het is aangetoond dat venlafaxine de door ethanol veroorzaakte verslechtering van verstandelijke en motorische vaardigheden, niet verhoogt. Echter, zoals met alle op het CZS werkende middelen, dient patiënten geadviseerd te worden om alcoholconsumptie te vermijden tijdens het gebruik van venlafaxine.~~

Te vervangen door:

Patiënten moet worden geadviseerd om geen alcohol te gebruiken, gelet op de effecten ervan op het CZS en de mogelijke klinische verergering van psychiatrische aandoeningen, en de mogelijke nadelige interacties met venlafaxine, waaronder onderdrukkende effecten op het CZS.

- Rubriek 4.9

In postmarketing onderzoek werd overdosering met venlafaxine voornamelijk in combinatie met alcohol en/of andere geneesmiddelen gemeld, **waaronder gevallen met fatale afloop**. De meest voorkomende symptomen na overdosering bestaan uit tachycardie, veranderingen in het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), mydriasis, convulsie en braken. Andere gemelde bijwerkingen zijn veranderingen in het electrocardiogram (zoals verlenging van het QT-interval, bundeltak-blokkade, QRS-verlenging [zie rubriek 5.1]), ventriculaire tachycardie, bradycardie, hypotensie, vertigo en overlijden. **Inname van ongeveer 3 gram venlafaxine kan bij volwassenen leiden tot ernstige vergiftigingssymptomen.**

Gepubliceerde retrospectieve studies melden dat venlafaxine-overdosering gepaard kan gaan met een verhoogde kans op fatale gevolgen in vergelijking tot wat werd waargenomen met SSRI

antidepressiva, maar lager dan voor tricyclische antidepressiva. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat met venlafaxine behandelde patiënten meer belast zijn met risicofactoren voor zelfmoord dan SSRI-patiënten. De mate waarmee de bevinding van een verhoogd risico op fatale gevolgen kan worden toegeschreven aan de toxiciteit van venlafaxine-overdosering, in tegenstelling tot sommige kenmerken van met venlafaxine behandelde patiënten, is onduidelijk.

Venlafaxine dient in de laagste mogelijke hoeveelheid te worden voorgeschreven, in overeenstemming met goede patiëntzorg, om de kans op een overdosering te verkleinen. [verplaatsen naar rubriek 4.4]

Aanbevolen behandeling

Bij ernstige vergiftiging kan complexe spoedbehandeling en monitoring nodig zijn. Daarom wordt aangeraden om bij een vermoede overdosering met venlafaxine direct contact op te nemen met [bijv. het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) of een specialist op het gebied van vergiftigingen, nationaal aanpassen].

Algemeen ondersteunende en symptomatische maatregelen worden aanbevolen; hartritme en vitale levenstekenen dienen gecontroleerd te worden. Indien er een risico is op aspiratie, wordt het opwekken van braken niet aanbevolen. Maagspoelen kan nuttig zijn als het snel na inname wordt uitgevoerd, of bij patiënten die symptomen vertonen. Toediening van geactiveerde kool kan de absorptie van het werkzame bestanddeel ook beperken. Geforceerde diurese, dialyse, hemoperfusie en wisseltransfusie hebben waarschijnlijk geen effect. Er zijn geen specifieke antidota voor venlafaxine bekend.

Bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Toevoegen van het volgende, voorafgaand aan de paragraaf Gedachten over zelfmoord en verergering van uw depressie of angststoornis:

Drink geen alcohol tijdens uw behandeling met [productnaam] omdat het kan leiden tot extreme vermoeidheid en bewustzijnsverlies. Gelijktijdig gebruik met alcohol en/of bepaalde medicijnen kunnen uw symptomen van depressie en andere aandoeningen, zoals angststoornissen, verergeren.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

U moet alcohol vermijden terwijl u [productnaam] gebruikt. **Drink geen alcohol zolang u behandeld wordt met [productnaam]. Gelijktijdig gebruik met alcohol kan leiden tot extreme vermoeidheid en bewustzijnsverlies en kan uw symptomen van depressie en andere aandoeningen, zoals angststoornissen, verergeren.**

Rubriek 3. Hoe gebruikt u dit medicijn?

Heeft u te veel van dit medicijn ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker als u meer dan de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid van dit medicijn heeft ingenomen.

Een overdosis kan levensbedreigend zijn, vooral als u gelijktijdig alcohol en/of bepaalde

medicijnen gebruikt (zie 'Gebruikt u nog andere medicijnen?')

De verschijnselen van een mogelijke overdosering kunnen bestaan uit snelle hartslag, veranderingen in het bewustzijnsniveau (variërend van slaperigheid tot coma), troebel zien, stuipen of toevallen en braken.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

| | |
|---|---|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling: | Januari 2023, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties: | 13/03/2023 |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 11/05/2023 |