

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la venlafaxine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Les risques bien établis de conséquences graves associées à des tentatives de suicide, un mésusage, un surdosage et un empoisonnement grave impliquant de la venlafaxine sont confirmés par la tendance générale qui se dégage des données rapportées dans le cadre de ce PSUSA. Ainsi, une proportion de ces cas, dont certains connaissant une issue fatale, sont rapportés comme des cas d'empoisonnement combiné et/ou chez des patients présentant une morbidité associée au risque d'événement suicidaire, y compris la maladie sous-jacente (par ex. une dépression sévère) qui, en soi, constitue un facteur de risque suicidaire important.

Par conséquent, les événements rapportés dessinent une tendance générale qui confirme l'existence d'une grande complexité, cliniquement reconnue, associée aux cas de suicide/d'événement suicidaire, impliquant également des cas d'intoxication sévère à la venlafaxine et, souvent, un effet d'empoisonnement combiné impliquant de l'alcool et/ou d'autres médicaments ou substances.

L'expérience clinique et les récentes publications révèlent que de tels cas de surdosage, dont les symptômes peuvent inclure un syndrome sérotoninergique, des convulsions sévères et des risques cardiaques graves, peuvent être extrêmement difficiles à prendre en charge. On trouve dans la littérature des informations exposant les quantités susceptibles d'entraîner une toxicité sévère, notamment le fait qu'une prise de 3 g ou plus peut provoquer des symptômes d'empoisonnement sévère chez l'adulte. Ces informations sont jugées particulièrement utiles pour le médecin. En raison de la complexité du traitement de secours, il est recommandé de contacter rapidement un centre antipoison ou un toxicologue, par exemple [*mention à adapter en fonction du pays*].

Au vu des données issues de la littérature et des déclarations spontanées concernant les risques, le PRAC a conclu que les informations sur le produit doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la venlafaxine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la venlafaxine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la venlafaxine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Ajout du texte suivant, avant la rubrique Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

Surdosage

Compte tenu de ses effets sur le SNC et de sa capacité à entraîner une aggravation clinique des troubles psychiatriques ainsi que du risque d'interactions indésirables avec la venlafaxine, notamment des effets déprimeurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool (rubrique 4.5). Le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments, notamment pour les cas connaissant une issue fatale (rubrique 4.9).

Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient (voir rubrique 4.9).

- Rubrique 4.5

Éthanol

Suppression de :

~~Il a été démontré que la venlafaxine ne majorait pas l'altération des capacités intellectuelles et motrices induite par l'éthanol. Cependant, comme pour toutes substances agissant sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.~~

À remplacer par :

Compte tenu de ses effets sur le SNC et de sa capacité à entraîner une aggravation clinique des troubles psychiatriques ainsi que du risque d'interactions indésirables avec la venlafaxine, notamment des effets déprimeurs sur le SNC, il doit être recommandé aux patients d'éviter la consommation d'alcool.

- Rubrique 4.9

Depuis la commercialisation du médicament, le surdosage en venlafaxine a été essentiellement rapporté en association avec la prise d'alcool et/ou d'autres médicaments, **notamment pour les cas connaissant une issue fatale.** Les événements les plus fréquemment rapportés au cours d'un surdosage incluent une tachycardie, des modifications du niveau de conscience (allant d'une somnolence à un coma), une mydriase, des convulsions et des vomissements. Les autres événements rapportés incluent des modifications de l'électrocardiogramme (ex. : allongement de l'intervalle QT, bloc de branche, allongement du QRS [voir rubrique 5.1]), une tachycardie ventriculaire, une bradycardie, une hypotension, des vertiges et le décès. **Chez l'adulte, des symptômes d'empoisonnement sévère peuvent se manifester après la prise d'une dose de venlafaxine d'environ 3 grammes.**

Des études rétrospectives publiées rapportent qu'un surdosage en venlafaxine peut être associé à un risque accru de décès par rapport à celui observé avec les antidépresseurs de type ISRS, mais inférieur

à celui observé avec les antidépresseurs tricycliques. Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients traités par venlafaxine, le poids des facteurs de risque de suicide est supérieur à celui des patients traités par ISRS. Concernant le risque accru de décès observé, la part de responsabilité de la toxicité de la venlafaxine en cas de surdosage, par rapport à certaines caractéristiques des patients traités par venlafaxine, n'est pas clairement établie.

~~Afin de réduire le risque de surdosage, les prescriptions de venlafaxine devront se limiter à la plus petite quantité de médicament compatible avec une bonne prise en charge du patient. [déplacé à la rubrique 4.4]~~

Prise en charge recommandée

Un empoisonnement sévère peut nécessiter une prise en charge d'urgence complexe et une surveillance appropriée. Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage impliquant de la venlafaxine, il est recommandé de contacter rapidement [un centre antipoison ou un toxicologue, par exemple ; mention à adapter en fonction du pays].

Des mesures générales de maintien des fonctions vitales et un traitement symptomatique sont recommandés ; la fréquence cardiaque et les constantes vitales doivent faire l'objet d'une surveillance. En cas de risque d'inhalation, l'induction de vomissements n'est pas recommandée. Le lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut également limiter l'absorption de la substance active. La diurèse forcée, la dialyse, l'hémoperfusion et l'exsanguino-transfusion sont peu susceptibles de présenter un intérêt. Il n'existe pas d'antidotes spécifiques connus de la venlafaxine.

Notice

Rubrique 2. Avertissements et précautions

Ajout du texte suivant, avant la rubrique Idées suicidaires et aggravation de votre dépression ou de votre trouble anxieux :

Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement par [nom du produit], cela pourrait entraîner une fatigue extrême et une perte de conscience. L'usage concomitant d'alcool et/ou de certains médicaments peut aggraver vos symptômes de dépression et d'autres troubles, tels que les troubles anxieux.

[nom du produit] avec des aliments, boissons et de l'alcool

~~Vous devez éviter de consommer de l'alcool pendant votre traitement par [nom du produit].~~ **Ne buvez pas d'alcool pendant votre traitement par [nom du produit]. La consommation concomitante d'alcool peut entraîner une fatigue extrême et une perte de conscience, et aggraver vos symptômes de dépression et d'autres troubles, tels que les troubles anxieux.**

Rubrique 3. Comment prendre [nom du produit] ?

Si vous avez pris plus de [nom du produit] que vous n'auriez dû

Appelez immédiatement votre médecin ou pharmacien si vous avez pris une dose de médicament supérieure à celle prescrite par votre médecin.

Un surdosage peut être fatal, en particulier s'il est associé à la prise d'alcool et/ou de certains médicaments (voir « Autres médicaments et [nom du produit] »).

Les symptômes d'un possible surdosage peuvent inclure des battements rapides du cœur, des modifications du niveau de vigilance (allant de la somnolence au coma), une vision trouble, des convulsions et des vomissements.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de janvier 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	13/03/2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	11/05/2023