

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni  
all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per venlafaxina da parte del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I rischi ben definiti di esiti gravi dovuti a tentativi di suicidio, uso improprio, sovradosaggio e avvelenamento grave associati alla venlafaxina sono confermati dal profilo complessivo dei dati riportati nella presente PSUSA. Ciò comprende una percentuale di casi, inclusi casi con esiti fatali, segnalati come avvelenamento combinato e/o in pazienti con morbilità associata al rischio di suicidio, inclusa la patologia sottostante (ad es. depressione maggiore) che di per sé costituisce un importante fattore di rischio per gli eventi suicidari.

Pertanto, il profilo complessivo degli eventi riportati conferma l'elevata complessità, ben nota in termini clinici, dei casi di suicidio/eventi suicidari, che interessa anche l'intossicazione grave da venlafaxina e il frequente avvelenamento combinato in associazione a alcool e/o altri medicinali o altre sostanze.

L'esperienza clinica e la letteratura recente dimostrano che tali casi di sovradosaggio possono essere estremamente difficili da gestire, con sintomi associati, ad esempio, a sindrome serotoninergica, crisi convulsive gravi e rischi cardiaci gravi. Informazioni provenienti dalla letteratura descrivono le dosi che possono comportare tossicità grave e includono che l'assunzione di una quantità di circa 3 g o superiore può comportare sintomi da avvelenamento grave negli adulti. Tali informazioni sono considerate utili per il medico prescrittore. A causa della complessità del trattamento di salvataggio, si raccomanda di contattare immediatamente, ad esempio, [testo da adattare a livello nazionale] il centro antiveleni nazionale o uno specialista in avvelenamenti.

Alla luce dei dati disponibili sui rischi dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla venlafaxina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti venlafaxina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti venlafaxina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

**Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

#### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Aggiunta del seguente testo, prima del paragrafo Suicidio/pensieri suicidari o peggioramento clinico:

#### Sovradosaggio

**I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC (paragrafo 4.5). Il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali, inclusi casi con esito fatale (paragrafo 4.9).**

**Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente (vedere 4.9)**

- Paragrafo 4.5

#### Etanolo

##### Eliminazione di:

~~E' stato dimostrato che la venlafaxina non aumenta la compromissione delle capacità mentali e motorie causata dall'etanolo. Comunque, si deve raccomandare ai pazienti di evitare il consumo di alcool durante l'assunzione di venlafaxina, come con tutti gli altri medicinali attivi sul SNC.~~

##### Da sostituire con:

**I pazienti devono essere avvertiti di evitare l'uso di alcool, tenendo conto dei relativi effetti sul SNC e della possibilità di peggioramento clinico delle patologie psichiatriche, nonché delle possibili interazioni avverse con la venlafaxina, inclusi effetti di depressione del SNC.**

- Paragrafo 4.9

Nell'esperienza post-marketing il sovradosaggio di venlafaxina è stato riportato prevalentemente in associazione a alcool e/o altri medicinali, **inclusi casi con esito fatale**. Gli eventi più comunemente riportati in caso di sovradosaggio comprendono tachicardia, modifiche dello stato di coscienza (oscillante dalla sonnolenza al coma), midriasi, convulsioni e vomito. Sono stati riportati altri eventi quali variazioni dell'elettrocardiogramma (es. prolungamento dell'intervallo QT, blocco di branca, prolungamento del QRS [vedere paragrafo 5.1] ), tachicardia ventricolare, bradicardia, ipotensione, vertigini e morte. **Nei pazienti adulti, sintomi da avvelenamento grave possono verificarsi dopo un'assunzione di circa 3 grammi di venlafaxina.**

Studi retrospettivi pubblicati riportano che il sovradosaggio di venlafaxina può essere associato con un rischio aumentato di esiti fatali in confronto al rischio riportato con antidepressivi SSRI, ma inferiore a quello riportato con gli antidepressivi triciclici. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i pazienti trattati con venlafaxina hanno un numero più elevato di fattori di rischio suicidario rispetto ai pazienti trattati con SSRI. Non è chiaro il grado con cui il dato di un aumentato rischio di esiti fatali si possa attribuire alla tossicità della venlafaxina in sovradosaggio rispetto ad alcune caratteristiche dei pazienti trattati con venlafaxina.

Al fine di ridurre il rischio di sovradosaggio, si deve prescrivere la quantità minima di medicinale che consenta una buona gestione del paziente. [spostare al paragrafo 4.4]

Trattamento raccomandato

**L'avvelenamento grave può richiedere un trattamento di emergenza e un monitoraggio complessi. Pertanto, qualora si sospetti un sovradosaggio di venlafaxina, si raccomanda di contattare tempestivamente [ad esempio, il centro antiveleni nazionale, uno specialista in avvelenamenti, da adattare a livello nazionale].**

Si raccomandano misure generali di supporto e sintomatiche; devono essere monitorati il ritmo cardiaco e i segni vitali. In caso di rischio di aspirazione, non si raccomanda di indurre l'emesi. Può essere indicata una lavanda gastrica se effettuata immediatamente dopo l'ingestione oppure in pazienti sintomatici. Anche la somministrazione di carbone attivo può limitare l'assorbimento del principio attivo. È improbabile che la diuresi forzata, la dialisi, l'emoperfusione e la exsanguinotrasfusione siano di beneficio. Non è noto alcun antidoto specifico per la venlafaxina.

### **Foglio illustrativo**

Paragrafo 2. Avvertenze e precauzioni

Aggiunta del seguente testo, prima del paragrafo Pensieri suicidari e peggioramento della sua depressione o disturbo ansioso:

**Non assuma alcool durante il trattamento con [nome del medicinale] poiché ciò può causare stanchezza estrema e stato di incoscienza. L'uso concomitante con alcool e/o determinati medicinali può peggiorare i sintomi della depressione e di altre patologie, come i disturbi d'ansia.**

[Nome del medicinale] con cibi, bevande e alcool

Non deve assumere alcool mentre sta assumendo [nome del medicinale]. **Non beva alcool durante il trattamento con [nome del medicinale]. L'uso concomitante con l'alcool può causare stanchezza estrema e stato di incoscienza e peggiorare i sintomi della depressione e di altre patologie, come i disturbi d'ansia.**

Paragrafo 3. Come prendere [nome del medicinale]

Se prende più [nome del medicinale] di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il farmacista se assume più medicinale della quantità che le è stata prescritta dal medico.

**Il sovradosaggio può essere pericoloso per la vita, specialmente con l'uso concomitante di alcool e/o determinati medicinali (vedere "Altri medicinali e [nome del medicinale]").**

I sintomi di un possibile sovradosaggio possono comprendere battito cardiaco rapido, alterazioni dello stato di coscienza (variabili dalla sonnolenza al coma), visione offuscata, crisi convulsive e vomito.

**Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di gennaio 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13/03/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11/05/2023