

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for venlafaksin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

De velkjente risikoene for alvorlige utfall på grunn av selvmordsforsøk, misbruk, overdoser og alvorlig forgiftning som involverer venlafaksin, bekreftes av det generelle mønsteret av rapporterte data i denne PSUSA. Dette inkluderer at en andel av tilfellene, inkludert fatale utfall, er rapportert som kombinert forgiftning og/eller, hos pasienter som har sykелighet forbundet med risikoen for selvmordshendelse, inkludert den underliggende sykdommen (f.eks. alvorlig depresjon) som i seg selv er en viktig risikofaktor for selvmordshendelser.

Dermed bekrefter det generelle mønsteret av rapporterte hendelser en klinisk velkjent, høy kompleksitet i tilfeller av selvmord/selvordshendelser, også med alvorlig forgiftning med venlafaksin og ofte kombinert forgiftning med alkohol, og/eller andre legemidler eller andre stoffer.

Klinisk erfaring og nyere litteratur viser at slike overdosetilfeller kan være spesielt utfordrende å håndtere, med symptomer som for eksempel serotonergt syndrom, alvorlige anfall og alvorlig hjerterisiko. I litteraturen er det informasjon som beskriver mengdene som kan føre til alvorlig toksisitet; inkludert at inntak av ca 3 g eller mer kan føre til alvorlige forgiftningssymptomer hos voksne. Denne informasjonen anses å ha verdi for forskriveren. Siden akuttbehandlingen er ganske kompleks, anbefales det å kontakte f.eks. Giftinformasjonen eller forgiftningsspesialist så snart som mulig.

I lys av tilgjengelige data om risiko(er) fra litteraturen og spontane rapporter konkluderte PRAC med at produktinformasjonen bør endres tilsvarende

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for venlafaksin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder venlafaksin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder venlafaksin, er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)>

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

Tillegg av følgende, før avsnittet «Selvmord/selv mordstanker eller klinisk forverring»:

Overdose

Pasienter bør rådes til å ikke bruke alkohol, med tanke på effektene på sentralnervesystemet, potensialet for klinisk forverring av psykiatriske tilstander samt potensialet for uønskede interaksjoner med venlafaksin. Dette inkluderer dempende effekter på sentralnervesystemet (pkt. 4.5). Overdosering med venlafaksin er hovedsakelig rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, inkludert tilfeller med dødelig utfall (pkt. 4.9).

For å redusere risikoen for overdosering (se 4.9) bør mengden forskrevet venlafaksin være så lav som mulig, men fortsatt oppfylle kravene til god og praktikabel behandling av pasienten.

- Pkt. 4.5

Etanol

Slettes:

~~Venlafaksin har vist seg å ikke øke svekkelsen av mentale og motoriske ferdigheter forårsaket av etanol. Som for alle CNS-aktive substanser bør imidlertid pasientene informeres om at de bør unngå alkohol.~~

Erstattes med:

Pasienter bør rådes til å ikke drikke alkohol, med tanke på effektene på sentralnervesystemet, potensialet for klinisk forverring av psykiatriske tilstander samt potensialet for uønskede interaksjoner med venlafaksin, inkludert dempende effekter på sentralnervesystemet.

- Pkt. 4.9

Etter markedsføring har overdosering med venlafaksin hovedsakelig blitt rapportert i kombinasjon med alkohol og/eller andre legemidler, **inkludert tilfeller med dødelig utfall**. De hyppigst rapporterte bivirkningene ved overdosering inkluderer takykardi, endret bevissthetsnivå (fra søvnighet til koma), mydriasis, kramper og oppkast. Andre rapporterte bivirkninger inkluderer forandringer på EKG (f.eks. forlenget QT-intervall, grenblokk, QRS-forlengelse [se pkt. 5.1]), ventrikulær takykardi, bradykardi, hypotensjon, vertigo og dødsfall. **Alvorlige forgiftningssymptomer kan forekomme hos voksne etter inntak av ca. 3 gram venlafaksin.**

Publiserte retrospektive studier viser at venlafaksinoverdosering kan være forbundet med økt risiko for dødelige utfall sammenlignet med det som er observert for SSRI-antidepressiva, men lavere enn for trisykliske antidepressiva. Epidemiologiske studier har vist at pasienter som er behandlet med venlafaksin, har en høyere forekomst av risikofaktorer for selvmord enn SSRI-pasienter. I hvilket

omfang funnene om økt risiko for dødelig utfall kan tilskrives toksisiteten til venlafaksin ved overdosering i motsetning til noen av egenskapene til venlafaksinbehandlede pasienter, er ikke klart.

Resepter på venlafaksin bør skrives ut på den minste legemiddelmengden som er i overensstemmelse med god pasientbehandling, for å redusere risikoen for overdosering. [flytt til pkt. 4.4]

Anbefalt behandling

Alvorlig forgiftning kan kreve kompleks akuttbehandling og overvåking. Ved mistanke om overdosering med venlafaksin anbefales det å kontakte Giftinformasjonen så snart som mulig.

Generelle støttende og symptomatiske tiltak anbefales. Hjerterytme og vitale tegn må overvåkes. Ved risiko for aspirasjon anbefales det ikke å fremkalle brekninger. Pumping kan være indisert hvis det utføres raskt etter svelging eller hos symptomatiske pasienter. Administrasjon av kull kan også begrense virkestoffabsorpsjonen. Tvunget diurese, dialyse, hemoperfusjon og utskiftingstransfusjon vil trolig ikke være til nytte. Det finnes ingen kjent motgift mot venlafaksin.

Pakningsvedlegg

Pkt. 2. Advarsler og forsiktighetsregler

Tillegg av følgende, før avsnittet «Selvmordstanker og forverring av din depresjon eller angstlidelse»:

Ikke drikk alkohol mens du behandles med [produktnavn], da det kan føre til ekstrem tretthet og bevisstløshet. Samtidig bruk med alkohol og/eller visse legemidler kan forverre symptomene på depresjon og andre tilstander, slik som angstlidelser.

Inntak av [produktnavn] sammen med mat, drikke og alkohol

Du bør unngå alkohol mens du bruker [produktnavn]. **Ikke drikk alkohol mens du behandles med [produktnavn]. Samtidig bruk med alkohol kan føre til ekstrem tretthet og forverre symptomene på depresjon og andre tilstander, slik som angstlidelser.**

Pkt. 3. Hvordan du bruker [produktnavn]

Dersom du tar for mye [produktnavn]

Kontakt lege eller apotek umiddelbart hvis du har fått i deg mer legemiddel enn det som legen har foreskrevet.

Overdosering kan være livstruende, spesielt ved samtidig bruk av alkohol og/eller visse legemidler (se «Andre legemidler og [produktnavn]»).

Symptomene på mulig overdosering kan omfatte rask hjerterytme, endret bevissthetsnivå (fra søvnighet til koma), tåkesyn, anfall eller kramper og oppkast.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte januar 2023
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	13. mars 2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	11. mai 2023