

Bilag I

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

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for granisetron (andre formuleringer undtagen depotplaster) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Ved en kumulativ søgning i EudraVigilance fandtes ni tilfælde af serotonin syndrom, af hvilke to var beskrevet i litteraturen, og syv var spontane indberetninger, herunder tre fatale tilfælde.

I indberetningsperioden blev der uddraget syv tilfælde af serotonin syndrom fra en markedsføringstilladelsesindehavers database, herunder fem alvorlige og to ikke-alvorlige hændelser

Udvalget gennemgik desuden et tilfælde, der er beskrevet i litteraturen, hvor patienten udviklede serotonin syndrom og posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), som var fatalt. En årsagssammenhæng mellem granisetron og det beskrevne serotonin syndrom blev anset for mulig.

I betragtning af at der har været indberetninger om serotonin syndrom ved anvendelse af 5-HT₃-antagonister enten alene eller hovedsagelig i kombination med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoninoptagshæmmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinoptagshæmmere (SNRI)), anbefalede PRAC at indsætte en advarsel herom i produktinformationen.

På baggrund af dataene i de gennemgåede PSUR'er fandt PRAC det derfor nødvendigt at ændre produktinformationen for lægemidler indeholdende granisetron.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for granisetron (andre formuleringer undtagen depotplaster) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder granisetron, 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 granisetron (andre formuleringer undtagen depotplaster) aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for de(t) nationalt godkendte
lægemiddel (-midler)**

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

Produktresumé

- **Pkt. 4.4**

Der tilføjes følgende advarsel:

Serotoninsyndrom

Der har været indberetninger om serotoninsyndrom ved anvendelse af 5-HT₃-antagonister enten alene eller hovedsagelig i kombination med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI)). Det tilrådes at iagttage patienterne nøje for serotoninsyndrom-lignende symptomer.

- **Pkt. 4.5**

Der tilføjes følgende oplysninger:

Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI og SNRI)

Der har været indberetninger om serotoninsyndrom efter samtidig anvendelse af 5-HT₃-antagonister og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI og SNRI) (se pkt. 4.4).

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning tilføjes under systemorganklassen "Nervesystemet" med hyppigheden "ikke almindelig":

Serotoninsyndrom

Indlægsseddel

- **Afsnit 2**

Advarsler og forsigtighedsregler

Serotoninsyndrom er en ikke almindelig, men livsfarlig reaktion, der kan optræde med granisetron (se afsnit 4). Reaktionen kan optræde, hvis du tager granisetron alene, men er mere sandsynlig, hvis du tager granisetron sammen med visse andre lægemidler (navnlig fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram, escitalopram, venlafaxin og duloxetin).

Brug af anden medicin sammen med granisetron

Fortæl det altid til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig, eller kan tænkes at ville tage anden medicin.

- SSRI (selektive serotoningenoptagshæmmere), der anvendes til behandling af depression og/eller angst. Som eksempel kan nævnes fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram og escitalopram.

- SNRI (selektive noradrenalin-serotoningenoptagshæmmere), der anvendes til behandling af depression og/eller angst. Som eksempel kan nævnes venlafaxin og duloxetin

- Afsnit 4

Der tilføjes følgende under hyppigheden ikke almindelig:

Serotoninsyndrom. Symptomerne kan bestå i diarré, kvalme, opkastning, forhøjet temperatur og blodtryk, svedtendens og hjertebanken, uro, forvirring, hallucinationer, kulderystelser, muskelrystelser, -trækninger eller -stivhed, manglende koordination og rastløshed.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i november 2016
Oversættelserne af indstillingens bilag fremsendes til de nationale kompetente myndigheder:	22. december 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	22. februar 2017