

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Granisetron (Darreichungsformen außer transdermale Pflaster) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Eine kumulative Suche in EudraVigilance identifizierte neun Fälle von Serotonin-Syndrom, darunter zwei Literaturfälle und sieben Spontanberichte, einschließlich dreier Todesfälle.

Während des Berichtintervalls wurden sieben Fälle von Serotonin-Syndrom aus der Datenbank eines Zulassungsinhabers herangezogen, einschließlich fünf schwerwiegender und zwei nicht schwerwiegender Ereignisse.

Das Komitee überprüfte auch einen in der Literatur beschriebenen Fall, bei welchem der Patient ein Serotonin-Syndrom und ein Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) entwickelte, was tödlich verlief. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Granisetron und dem beschriebenen Serotonin-Syndrom wurde als möglich eingestuft.

Unter Berücksichtigung, dass bei der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten entweder alleine, aber meist in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen (einschließlich Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SNRIs]) Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet wurden, empfahl der PRAC einen entsprechenden Warnhinweis in die Produktinformation aufzunehmen.

Angesichts der in den überprüften PSURs vorgelegten Daten ist der PRAC deshalb der Auffassung, dass Änderungen der Produktinformation Granisetron-haltiger Arzneimittel gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Granisetron (andere Darreichungsformen außer transdermale Pflaster) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Granisetron (andere Darreichungsformen außer transdermale Pflaster) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Granisetron (andere Darreichungsformen außer transdermale Pflaster) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4**

Folgender Warnhinweis soll ergänzt werden:

Serotonin-Syndrom

Bei der Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten entweder alleine, aber meist in Kombination mit anderen serotonergen Substanzen (einschließlich Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer [SNRIs]) wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. Es wird daher empfohlen, Patienten angemessen auf Symptome des Serotonin-Syndroms hin zu beobachten.

- **Abschnitt 4.5**

Folgende Information soll ergänzt werden:

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRIs und SNRIs)

Bei gleichzeitiger Anwendung von 5-HT₃-Antagonisten und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs und SNRIs) wurden Fälle von Serotonin-Syndrom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

- **Abschnitt 4.8**

Die folgende Nebenwirkung soll unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ mit einer Häufigkeit von „Gelegentlich“ ergänzt werden:

Serotonin-Syndrom

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Das Serotonin-Syndrom ist eine gelegentliche, aber potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung, die bei der Einnahme von Granisetron auftreten kann (siehe Abschnitt 4). Diese Nebenwirkung kann auftreten, wenn Sie Granisetron allein einnehmen, tritt aber vermehrt bei der gleichzeitigen Einnahme von Granisetron und bestimmten anderen Arzneimitteln auf (insbesondere Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin, Duloxetin).

Einnahme von Granisetron zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, [Apotheker] oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

- **SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen und/oder Angstzuständen, wie Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram.**
- **SNRIs (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) zur Behandlung von Depressionen und/oder Angstzuständen, wie beispielsweise Venlafaxin und Duloxetin.**

- **Abschnitt 4**

Das Folgende soll unter der Häufigkeit „Gelegentlich“ ergänzt werden:

Serotonin-Syndrom. Die Anzeichen hierfür können Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, hohe Körpertemperatur und hohen Blutdruck, exzessives Schwitzen und beschleunigten Herzschlag, körperliche Unruhe, Verwirrtheit, Halluzinationen, Schüttelfrost, Muskelzittern, Muskelzuckungen oder Muskelsteifheit, Koordinationsstörungen und Ruhelosigkeit einschließen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	22. 12. 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	22. 02. 2017