

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη γρανισετρόνη (σκευάσματα εκτός του διαδερμικού επιθέματος), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Στο πλαίσιο συγκεντρωτικής αναζήτησης στη βάση EudraVigilance εντοπίστηκαν εννέα περιστατικά συνδρόμου σεροτονίνης, εκ των οποίων δύο προέρχονταν από τη βιβλιογραφία και επτά από αυθόρμητες αναφορές, μεταξύ των οποίων τρία ήταν θανατηφόρα.

Κατά την περίοδο αναφοράς εντοπίστηκαν στη βάση δεδομένων ενός κατόχου άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) επτά περιστατικά συνδρόμου σεροτονίνης, εκ των οποίων πέντε αφορούσαν σοβαρά και δύο μη σοβαρά συμβάντα.

Η επιτροπή εξέτασε επίσης περιστατικό το οποίο περιγράφεται στη βιβλιογραφία και αφορούσε ασθενή που εμφάνισε σύνδρομο σεροτονίνης και σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) με θανατηφόρο έκβαση. Θεωρήθηκε πιθανή η ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης της γρανισετρόνης με το περιγραφόμενο σύνδρομο σεροτονίνης.

Δεδομένου ότι υπήρξαν αναφορές περιστατικών συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃ ως μονοθεραπεία, αλλά κυρίως σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (περιλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), και αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRI)), η PRAC εισηγήθηκε τη συμπερίληψη αντίστοιχης προειδοποίησης στις πληροφορίες προϊόντος.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στις αναθεωρημένες ΕΠΠΑ, η PRAC έκρινε αναγκαία την τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν γρανισετρόνη.

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη γρανισετρόνη (σκευάσματα εκτός του διαδερμικού επιθέματος), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) γρανισετρόνη (σκευάσματα εκτός του διαδερμικού επιθέματος) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν γρανισετρόνη (σκευάσματα εκτός του διαδερμικού επιθέματος) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος(νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

• Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

Σύνδρομο σεροτονίνης

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃ ως μονοθεραπεία, αλλά κυρίως σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φάρμακα (περιλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRI)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που προσομοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

• Παράγραφος 4.5

Θα πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες πληροφορίες:

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. SSRI και SNRI)

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από συγχορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (περιλαμβανομένων των SSRI και SNRI) (βλ. παράγραφο 4.4).

• Παράγραφος 4.8

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του νευρικού συστήματος» πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια υπό την κατηγορία συχνότητας «Όχι συχνές»:

Σύνδρομο σεροτονίνης

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

• Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το σύνδρομο σεροτονίνης είναι μια όχι συχνή αλλά δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να εμφανιστεί με τη γρανισετρόνη (βλ. παράγραφο 4). Η αντίδραση μπορεί να παρουσιαστεί εάν λάβετε γρανισετρόνη μόνη της, αλλά είναι πιθανότερο να εκδηλωθεί εάν λάβετε γρανισετρόνη μαζί με ορισμένα άλλα φάρμακα (ιδίως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη.

Άλλα φάρμακα και γρανισετρόνη

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και/ή του άγχους. Για παράδειγμα φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη.

- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRI), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και/ή του άγχους. Για παράδειγμα βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη.

- **Παράγραφος 4**

Στην κατηγορία συχνότητας «όχι συχνές» πρέπει να προστεθούν τα ακόλουθα:

Σύνδρομο σεροτονίνης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια, ναυτία, έμετο, πυρετό και υπέρταση, υπερβολική εφίδρωση και ταχυκαρδία, διέγερση, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, τρόμο, μυϊκούς σπασμούς, συσπάσεις ή ακαμψία, αδυναμία συντονισμού και ανησυχία.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	22 Δεκεμβρίου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	22 Φεβρουαρίου 2017