

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le granisétron (toutes formulations à l'exception du dispositif transdermique), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Une recherche sur EudraVigilance a identifié en cumulatif neuf cas de syndrome sérotoninergique correspondants à deux cas issus de la littérature et sept notifications spontanées dont 3 cas fatals.

Pendant la période de déclaration, sept cas de syndrome sérotoninergique ont été extraits d'une base de données du titulaire d'autorisation de mise sur le marché dont cinq cas graves et deux non graves.

Le comité a également analysé un cas décrit dans la littérature où le patient a développé un syndrome sérotoninergique et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) qui ont été fatals. Un lien de causalité entre le granisétron et le syndrome sérotoninergique décrit a été considéré comme possible.

En tenant compte que des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ utilisés seuls mais plus particulièrement en association à d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)), le PRAC a recommandé qu'une mise en garde soit incluse dans l'information produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité (PSUR), le PRAC a considéré que des modifications de l'information produit des médicaments contenant du granisétron étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au granisétron (toutes formulations à l'exception du dispositif transdermique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant le granisétron (toutes formulations à l'exception du dispositif transdermique) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant le granisétron (toutes formulations à l'exception du dispositif transdermique) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.4**

Une mise en garde doit être ajoutée comme décrit ci-dessous :

Syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés lors de l'utilisation d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ utilisés seuls mais plus particulièrement en association à des médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)). Une surveillance appropriée des patients est recommandée afin de détecter les symptômes de type syndrome sérotoninergique.

- **Rubrique 4.5**

Les informations suivantes doivent être ajoutées :

Médicaments sérotoninergiques (par exemple : ISRS et IRSNa)

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés suite à l'utilisation concomitante d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et IRSNa) (voir rubrique 4.4).

- **Rubrique 4.8**

L'effet indésirable ci-dessous doit être ajouté dans la SOC Affections du système nerveux avec une fréquence « peu fréquent » :

Syndrome sérotoninergique

Notice

- **Rubrique 2**

Mises en garde et précautions d'emploi

Le syndrome sérotoninergique est un événement peu fréquent mais pouvant mettre en danger le pronostic vital, qui peut survenir suite à l'utilisation du granisétron (voir rubrique 4). Cette réaction peut survenir si vous prenez du granisétron seul, mais elle a plus de risque de se produire si vous prenez le granisétron avec certains autres médicaments (en particulier la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram, l'escitalopram, la venlafaxine, la duloxétine).

Autres médicaments et granisétron

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

· des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) utilisés dans le traitement de la dépression et/ou de l'anxiété, incluant la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, la fluvoxamine, le citalopram, l'escitalopram

· des IRSNa (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) utilisés dans le traitement de la dépression et/ou de l'anxiété incluant la venlafaxine, la duloxétine.

- Rubrique 4

Les éléments ci-dessous doivent être ajoutés sous la fréquence « peu fréquent » :

Syndrome sérotoninergique. Les signes peuvent inclure diarrhée, nausée, vomissement, température élevée et hypertension artérielle, sueur et battement cardiaque rapide, agitation, confusion, hallucination, frisson, tremblements, secousses ou raideurs musculaires, perte de la coordination et nervosité.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de Novembre 2016
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	22 décembre 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	22 février 2017