

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za granizetron (sve formulacije osim transdermalnog flastera), znanstveni zaključci su sljedeći:

Kumulativnom pretragom baze podataka EudraVigilance utvrđeno je devet slučajeva serotoninskog sindroma, od čega su dva slučaja bila iz literature, a sedam spontane prijave, uključujući tri slučaja sa smrtnim ishodom.

Tijekom izvještajnog razdoblja pronađeno je sedam slučajeva serotoninskog sindroma u bazi podataka nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući pet ozbiljnih, i dva slučaja koja nisu bila ozbiljna.

Povjerenstvo je također pregledalo slučaj opisan u literaturi, kada je bolesnik razvio serotoninski sindrom i sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), koji su imali smrtni ishod. Zaključeno je da postoji mogućnost uzročne veze između granizetrona i opisanog serotoninskog sindroma.

Uzimajući u obzir da su prijavljeni slučajevi serotoninskog sindroma s primjenom antagonista 5-HT₃, bilo da je primijenjen sam ili, većinom, u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)), PRAC je preporučio da se u skladu s tim u informacije o lijeku uključi upozorenje.

Stoga, s obzirom na podatke prikazane u pregledanim PSUR-ovima, PRAC je zaključio da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže granizetron opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za granizetron (sve formulacije osim transdermalnog flastera), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) granizetron (sve formulacije osim transdermalnog flastera) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže granizetron (sve formulacije osim transdermalnog flastera), trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.4**

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Serotoninski sindrom

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma s primjenom antagonista 5-HT₃, bilo da je primijenjen sam, ili većinom, u kombinaciji s drugim serotonergičkim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Preporučuje se odgovarajuće praćenje bolesnika da bi se uočili simptomi nalik serotoninskom sindromu.

- **Dio 4.5**

Potrebno je dodati sljedeće informacije:

Serotonergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma kod istodobne primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotonergičkih lijekova (uključujući SSRI i SNRI) (vidjeti dio 4.4).

- **Dio 4.8**

Potrebno je dodati sljedeću nuspojavu unutar klasifikacije organskih sustava pod Poremećaji živčanog sustava s manje čestom učestalošću:

Serotoninski sindrom

Uputa o lijeku

- **Dio 2.**

Upozorenja i mjere opreza

Serotoninski sindrom je manje česta, ali potencijalno po život opasna reakcija koja može nastupiti pri primjeni granizetrone (pogledajte dio 4.). Reakcija može nastupiti ako uzimate granizetron kao monoterapiju, ali je vjerojatnije da će nastupiti ako uzimate granizetron s drugim lijekovima (to se odnosi osobito na fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram, venlafaksin, duloksetin).

Drugi lijekovi i granizetron

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- Selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) koji se koriste za liječenje depresije i/ili tjeskobe. Primjeri su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram, escitalopram.

- Inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) koji se koriste za liječenje depresije i/ili tjeskobe. Primjeri su venlafaksin, duloksetin.

- Dio 4.

Sljedeće treba dodati pod učestalost „manje često”:

Serotoninski sindrom. Znakovi mogu uključivati proljev, mučninu, povraćanje, visoku temperaturu i visoki krvni tlak, prekomjerno znojenje i ubrzane otkucaje srca, uznemirenost, smetenost, halucinacije, drhtanje, tresenje, trzaji ili ukučenost mišića, gubitak koordinacije i nemir.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u studenom 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	22. prosinca 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	22. veljače 2017.