

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini  
dell'autorizzazione/dell'autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per granisetron (altre formulazioni ad esclusione del cerotto transdermico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Attraverso una ricerca cumulativa effettuata nel database EudraVigilance sono stati identificati nove casi di sindrome serotoninergica, di cui due provenienti dalla letteratura e sette afferenti a segnalazioni spontanee, ivi compresi tre casi fatali.

Nell'intervallo di segnalazione, da un database del titolare AIC sono stati estrapolati sette casi di sindrome serotoninergica, tra cui cinque eventi gravi e due non gravi.

Il Comitato ha inoltre esaminato un caso riportato nella letteratura in cui il paziente ha sviluppato sindrome serotoninergica e sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), che si sono rivelate fatali. In questo contesto è stata indicata la possibile esistenza di un nesso causale tra granisetron e la sindrome serotoninergica riferita.

A fronte delle segnalazioni di sindrome serotoninergica con l'utilizzo di antagonisti del recettore 5-HT<sub>3</sub> in monoterapia, ma soprattutto in associazione ad altri farmaci serotoninergici (ivi inclusi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina [SSRI] e inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina [SNRI]), il PRAC ha raccomandato il conseguente inserimento di un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto.

Alla luce dei dati presentati negli PSUR esaminati, il PRAC ha pertanto ritenuto necessario apportare delle modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti granisetron.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su granisetron (altre formulazioni ad esclusione del cerotto transdermico), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del o dei medicinali contenenti granisetron (altre formulazioni ad esclusione del cerotto transdermico) sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative a altri medicinali contenenti granisetron (altre formulazioni ad esclusione del cerotto transdermico), attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i  
a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)**

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- **Paragrafo 4.4**

Aggiungere la seguente avvertenza:

**Sindrome serotoninergica**

**Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con l'uso di 5-HT3 antagonisti sia da soli, ma soprattutto in associazione con altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)). Si raccomanda di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per eventuali sintomi riconducibili alla sindrome serotoninergica.**

- **Paragrafo 4.5**

Aggiungere le seguenti informazioni:

**Farmaci serotoninergici (ad esempio SSRI e SNRI)**

**Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica in seguito all'uso concomitante di 5-HT3 antagonisti e altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI) (vedere paragrafo 4.4).**

- **Paragrafo 4.8**

Aggiungere la seguente reazione avversa tra le "Patologie del sistema nervoso" della classificazione per sistemi e organi (SOC) con una frequenza non comune.

**Sindrome serotoninergica**

#### **Foglio illustrativo**

- **Paragrafo 2**

**Avvertenze e precauzioni**

**La sindrome serotoninergica è una reazione non comune ma potenzialmente pericolosa per la vita che può verificarsi con granisetron (vedere paragrafo 4). La reazione può verificarsi se si prende granisetron da solo, ma è più probabile che si verifichi se si prende granisetron con alcuni altri medicinali (in particolare fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, venlafaxina e duloxetina).**

**Altri medicinali e granisetron**

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

**- SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) usati per curare la depressione e/o l'ansia, tra cui fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram ed escitalopram.**

**- SNRI (inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina) usati per trattare la depressione e/o l'ansia, tra cui venlafaxina e duloxetina.**

- **Paragrafo 4**

Aggiungere quanto segue nella frequenza non comune:

**Sindrome serotoninergica. I segni possono includere diarrea, nausea, vomito, temperatura e pressione arteriosa elevate, sudorazione eccessiva e battito cardiaco accelerato, agitazione, stato confusionale, allucinazioni, brividi, tremori/spasmi o rigidità muscolari, perdita di coordinazione e irrequietezza.**

### **Allegato III**

#### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

|                                                                                                                                                           |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Adozione del parere del CMDh:                                                                                                                             | riunione del CMDh di novembre 2016 |
| Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:                                                               | 22 dicembre 2016                   |
| Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio): | 22 febbraio 2017                   |