

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR('s)) voor granisetron (andere formuleringen behalve de pleister voor transdermaal gebruik), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Uit een cumulatieve doorzoeking van de EudraVigilance-database kwamen negen gevallen van serotoninesyndroom naar voren waarvan twee gevallen uit de literatuur kwamen en zeven gevallen spontane meldingen waren, waaronder drie fatale gevallen.

Gedurende het rapportageinterval werden zeven gevallen van serotoninesyndroom uit een database van een vergunninghouder gehaald, waaronder vijf ernstige en twee niet-ernstige gevallen.

Het Risicobeoordelingscomité heeft ook een geval uit de literatuur beoordeeld waarin de patiënt serotoninesyndroom en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) ontwikkelde die fataal waren. Een causaal verband tussen granisetron en het beschreven serotoninesyndroom werd mogelijk geacht.

Rekening houdend met het feit dat er meldingen zijn gemaakt over serotoninesyndroom bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)) heeft het PRAC aanbevolen om een overeenkomstige waarschuwing in de productinformatie op te nemen.

Rekening houdend met de gegevens gepresenteerd in de beoordeelde PSUR's is het PRAC daarom van mening dat wijzigingen in de productinformatie van granisetronbevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor granisetron (andere formuleringen behalve de pleister voor transdermaal gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) granisetron (andere formuleringen behalve de pleister voor transdermaal gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die granisetron (andere formuleringen behalve de pleister voor transdermaal gebruik) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie
(nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.4**

Er dient een waarschuwing opgenomen te worden met de volgende bewoordingen:

Serotoninesyndroom

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij het gebruik van 5-HT₃-antagonisten alleen, maar meestal in combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Passende observatie van patiënten met serotoninesyndroom-achtige verschijnselen wordt geadviseerd.

- **Rubriek 4.5**

De volgende informatie dient te worden opgenomen:

Serotonerge geneesmiddelen (zoals SSRI's en SNRI's)

Er zijn gevallen gemeld van serotoninesyndroom bij gelijktijdig gebruik van 5-HT₃-antagonisten en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

- **Rubriek 4.8**

De volgende bijwerking dient te worden opgenomen onder de systeem/orgaanklasse Zenuwstelselaandoeningen met een frequentie soms:

Serotoninesyndroom

Bijsluiters

- **Rubriek 2**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Serotoninesyndroom is een soms voorkomende maar mogelijk levensbedreigende reactie die kan voorkomen bij het gebruik van granisetron (zie rubriek 4). De reactie kan voorkomen als u alleen granisetron gebruikt, maar de kans is groter als u granisetron gebruikt samen met bepaalde andere geneesmiddelen (in het bijzonder fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, venlafaxine, duloxetine).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast granisetron nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

- SSRI's (selectieve serotonineheropnameremmers) die gebruikt worden om depressie en/of angst te behandelen, waaronder fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram, escitalopram.
- SNRI's (serotonine-noradrenalineheropnameremmers) die gebruikt worden om depressie en/of angst te behandelen, waaronder venlafaxine, duloxetine.

- **Rubriek 4**

Het volgende dient te worden toegevoegd onder de frequentie soms:

Serotoninesyndroom. De verschijnselen kunnen onder anderen zijn: diarree, misselijkheid, braken, verhoogde lichaamstemperatuur en bloeddruk, overmatig zweten en snelle hartslag, onrust, verwardheid, hallucinaties, rillen, spiertrillingen, spasmen of stijfheid, verlies van coördinatie en rusteloosheid.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	November 2016, bijeenkomst van de CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	22 december 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	22 februari 2017