

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА
И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО
ЛЕКАРСТВАТА**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Kytril и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Гранисетрон (*granisetron*), активната съставка в Kytril, е високо селективен антагонист на 5-хидрокситриптамините (5-HT₃) рецептори и демонстрира мощна антиеметична активност.

Първоначално Kytril е одобрен във Франция чрез национална процедура на 12 април 1991 г. Впоследствие е получено национално одобрение в повечето от страните от Европейския съюз.

В Европа продуктът се предлага под формата на филмирани таблетки (1 mg и 2 mg) и инжекционни разтвори (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml и 3 mg/5 ml). Не всички концентрации са регистрирани във всички държави-членки на ЕС.

Тъй като Kytril (гранисетрон) е включен в списъка на продуктите за хармонизиране на кратката характеристика на продукта, съставен от Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба, по член 30, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, поради различията в националните решения, взети от държавите-членки, Европейската комисия уведомява Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30, параграф 2 на Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, с цел разрешаване на различията между национално разрешените кратки характеристики на продукта и хармонизиране на различаващите се кратки характеристики на продукта в ЕС.

Повечето пациенти, подложени на химиотерапия и лъчетерапия, изпитват гадене и повръщане, които могат да бъдат класифицирани като:

- силно изразено: настъпва в рамките на 24 часа от първоначалното приложение на химиотерапия или на лъчетерапия
- забавено: настъпва 24 часа до няколко дни след прилагането на химиотерапия или лъчетерапия.

Постоперативното гадене и повръщане се дефинира като гадене и/или повръщане, които настъпват в рамките на 24 часа след операция.

По-долу се обсъжда хармонизирането на съществуващите кратки характеристики на продукта по отношение на клиничните точки за Kytril филмирани таблетки и инжекционни разтвори:

Точка 4.1 - Терапевтични показания

CHMP одобрява лечението и профилактиката на силно изразено гадене и повръщане, причинени от химиотерапия и лъчетерапия и за двете лекарствени форми – таблетки и инжекционен разтвор.

Допълнителни доказателства, предоставени от ПРУ, подкрепят употребата на гранисетрон само за профилактиката на забавено гадене и повръщане след химиотерапия и лъчетерапия, но не и за лечение на забавено гадене и повръщане след химиотерапия и лъчетерапия и за двете лекарствени форми.

На базата на предоставените доказателства употребата на Kytril при постоперативно гадене и повръщане се ограничава само до инжекционния разтвор. Пероралната употреба на гранисетрон при постоперативно гадене и повръщане не се препоръчва.

Като се вземат предвид препоръките на CHMP и предложенията на ПРУ, се приема следният текст за показанието при възрастни за следните лекарствени форми – таблетки и инжекционен разтвор:

Таблетки:

„Kytril филмирани таблетки са показани при възрастни за профилактика и лечение на силно изразено гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчетерапия.

Kytril филмирани таблетки са показани при възрастни за профилактика на забавено гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчетерапия.”

Инжекционен разтвор:

„Kytril инжекционен разтвор е показан при възрастни за профилактика и лечение на

- силно изразено гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчетерапия.

- постоперативно гадене и повръщане.

Kytril инжекционен разтвор е показан за профилактика на забавено гадене и повръщане, свързани с химиотерапия и лъчетерапия.”

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Kytril таблетки все още не са установени и няма налични данни по въпроса.

ПРУ предлага също Kytril инжекционен разтвор за профилактика и лечение на силно изразено гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия при деца над 2 години, което се приема от CHMP.

Лечението на забавено гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия, не е изследвано в клинични изпитвания. На базата на наличните данни показанието за Kytril инжекционен разтвор при лечението и профилактиката на забавено гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия, не се приема от CHMP.

Кратката характеристика на продукта не препоръчва прилагане на Kytril инжекционен разтвор за педиатрична употреба при гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия и постоперативно гадене и повръщане.

По тази причина CHMP приема следното педиатрично показание само за Kytril инжекционен разтвор:

„Kytril инжекционен разтвор е показан при деца над 2 години за профилактика и лечение на силно изразено гадене и повръщане, свързани с химиотерапия.”

Точка 4.2 - Дозировка и начин на приложение

CHMP приема хармонизирания текст, предложен от ПРУ, едновременно за таблетките и инжекционния разтвор.

След разглеждане на наличните данни ПРУ заключава, че употребата на Kytril перорално при постоперативно гадене и повръщане не трябва да се препоръчва, което се подкрепя от CHMP. Въз основа на данните, предоставени от ПРУ, интрамускулният път на въвеждане не се счита за приемлив от CHMP.

Няма достатъчно клиничен опит, за да се препоръча прилагането на Kytril таблетки при деца за гадене и повръщане, причинени от химиотерапия, лъчетерапия или постоперативно гадене и повръщане.

Приложението на Kytril инжекционен разтвор обаче, както е прието от CHMP, се препоръчва при деца над 2 години, само за профилактика и лечение на силно изразено гадене и повръщане, причинени от химиотерапия. Клиничните доказателства са недостатъчни, за да се препоръча прилагането на Kytril инжекционен разтвор на деца за профилактиката и лечението на гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия и постоперативно гадене и повръщане.

Препоръката на CHMP Kytril да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане също е включена от ПРУ.

Точка 4.3 - Противопоказания

Съгласно действащите европейски насоки за кратката характеристика на продукта (септември 2009 г.) се включват следните противопоказания: „свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.“

Кратката характеристика на продукта не включва реакциите на кръстосана чувствителност като противопоказание за Kytril, но вместо това включва подходящи текстове в точката за предупреждения и предпазни мерки (точка 4.4) на хармонизираната кратка характеристика на продукта за ЕС. Това съответства на препоръките и текстовете от насоките за кратката характеристика на продукта.

Тъй като няма проучвания при бременни жени, не е известно дали гранисетрон се излъчва в кърмата. Поради това CHMP приема да не включва бременност/кърмене като противопоказание в точка 4.3, а като информация в точка 4.6 (бременност и кърмене).

Точка 4.4 - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като е добре известно, че 5-HT₃ антагонистите понижават чревния мотилитет, което е описано в литературата, CHMP приема предложението на ПРУ, че пациентите с признаци на подостра чревна обструкция трябва да бъдат наблюдавани след прилагане на Kytril.

CHMP също приема предложението, че трябва да се подхожда с внимание при пациенти със съпътстващи сърдечни заболявания или на кардиотоксична химиотерапия и/или съпътстващи електролитни аномалии.

Въз основа на теоретичната възможност за реакции на кръстосана чувствителност с гранисетрон, ПРУ предлага да включи предупредителен текст в тази точка от кратката характеристика на продукта.

Точка 4.5 – Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е да се подхожда с внимание при едновременното приложение на лекарство, за което е известно, че удължава QT-интервала, с 5-HT₃ антагонисти като Kytril. Текстът, засягащ удължаването на QT-интервала и 5-HT₃ антагонистите е разгледан и одобрен като част от процедура по член 46 и одобреният текст относно удължаването на QTc-интервала е включен в точка 4.5, както и в точки 4.4 и 4.8.

Има данни, че индукция на чернодробните ензими от фенобарбитал при доброволци води до повишение на общия плазмен клирънс и до интравенозен Kytril от около 25%. Следователно това взаимодействие е включено в точка 4.5.

Точка 4.6 Бременност и кърмене

Няма проучвания при бременни жени и не е известно дали Kytril се излъчва в кърмата при хората. На базата на предоставените данни CHMP се съгласява, че употребата на Kytril по време на бременност по възможност трябва да се избягва.

Точка 4.7 - Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предложеният текст в кратката характеристика на продукта отразява препоръките относно точка 4.7 в европейските насоки за кратката характеристика на продукта.

Точка 4.8 – Нежелани лекарствени реакции

В програмата за разработване на продукта са проведени четири двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания (проучвания 276, 278, 285 и 503). Извършен е обобщен анализ на проучвания 276 и 278.

Термините свръхчувствителност (напр. анафилаксия, уртикария) и констипация са включени в предложената кратка характеристика на продукта, тъй като са включени в повечето кратки характеристики на продукта и се подкрепят от справочните текстове и основната спецификация (CDS). Терминът „главоболие“ е включен, тъй като е ясно описан в клиничните проучвания и в литературата като много често нежелано събитие. CHMP приема също, че безсънието трябва да бъде включено в кратката характеристика на продукта като нежелана реакция, тъй като се наблюдава с честота по-голяма от 2% в сравнение с плацебо в клиничното проучване 285. ПРУ предлага също да се включи „обрив“ като нежелана лекарствена реакция с рядка честота. Въз основа единствено на реакцията на свръхчувствителност CHMP се съгласява, че обривът също трябва да бъде включен.

Има недостатъчно доказателства за нежеланите събития вълнение, превъзбуда, аритмии, гръдна болка, кома, замаяност, дисгеузия, хипотония/хипертония, синкоп и/или сънливост, анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, повишена температура, умора и слабост/астения/отпадналост, грипоподобни симптоми, оток и болка при пациенти, лекувани с Kytril, и CHMP се съгласява, че тези състояния могат да бъдат изключени от кратката характеристика на продукта.

Текстът от кратката характеристика на продукта за удължаването на QT-интервала е приет чрез процедура по член 46, както следва: „Както при другите 5-HT₃ антагонисти, при употребата на Kytril се съобщават ЕКГ промени, включително удължаване на QT-интервала (виж точки 4.4 и 4.5)“. CHMP одобрява предложението на ПРУ да постави удължаване на QT-интервала като описание на отделни нежелани реакции, тъй като измененията в ЕКГ, включително наблюдаваното удължаване на QT-интервала, са незначителни и като цяло без клинично значение. Все пак те могат потенциално да станат значими при субпопулации с повишен риск като пациенти със съпътстващи сърдечни заболявания, пациенти, получаващи кардиотоксична химиотерапия, или пациенти, които имат съпътстващи електролитни отклонения, както е описано в точка 4.4.

Периодът на съвместна работа по Периодичния доклад за безопасност, 19 февруари 2006 г. – 19 декември 2008 г. (SK/H/PSUR/0004/001) е свързан с докладван случай на екстрапирамидна реакция след приложение на гранисетрон. ПДБ 1028611 описва също подробно епизод на дистония след прием на гранисетрон. В отговор на списъка с неразрешени въпроси ПРУ обсъжда собствените си данни за безопасност, както и данни в публикуваните изпитвания и налични бази данни, и е постигнато съгласие, че екстрапирамидните реакции трябва да бъдат включени като нежелана реакция в точка 4.8 от кратката характеристика на продукта. Като взема предвид липсата на данни за дистония, CHMP се съгласява с ПРУ да не включва за момента тази нежелана лекарствена реакция в предложената кратка характеристика на продукта.

Освен това, след допълнително обсъждане в CHMP, към нежеланите реакции са добавени диария (често съобщавана нежелана реакция в сборните проучвания 276 и 278 и в интегрираното резюме на безопасността) и повишения на чернодробните трансаминази (наблюдавани в листа с основна информация).

Точка 4.9 - Предозиране

CHMP приема предложението на ПРУ да не включва хипотетични симптоми, изброени в малка част от кратките характеристики на продукта, но да остане в съответствие с текста, предоставен в основната спецификация.

Точка 5.1 – Фармакодинамични свойства

Въпреки че има известни разлики в текстовете, няма съществени несъответствия в тази точка. Клиничните данни не се считат за достатъчни, за да подкрепят употребата на Kytril за гадене и повръщане, причинени от лъчетерапия или постоперативно гадене и повръщане при педиатрични пациенти.

Точка 5.2 – Фармакокинетични свойства

CHMP счита, че предложеният от ПРУ текст в точка 5.2 е приемлив с добавянето на това, че фармакокинетиката при перорално приложение е линейна до 2,5 пъти препоръчаната доза при възрастни, а също, че плазмената концентрация не отговаря еднозначно на антиеметичния ефект на веществото и при таблетната форма и при формата на инжекционен разтвор.

Фармакокинетиката при педиатричната популация с интравенозно приложение е проучена и е докладвана като сходна с тази при възрастни пациенти. CHMP се съгласява, че не е необходимо да се споменава възрастова граница, като се имат предвид малкото клинични изпитвания при деца.

Точка 5.3 – Предклинични данни за безопасност

По искане на CHMP ПРУ представя отново данните относно репродуктивността и актуализиран неклиничен преглед. Няколкото *in vitro* и *in vivo* проучвания не показват Kytril да има генотоксичен ефект върху клетките на бозайници. Изводите, че Kytril може да причинява рак при хората, понастоящем се считат за неоснователни.

Като се вземат под внимание коментарите на CHMP, текстът на точка 5.3 е изменен от ПРУ предвид безопасните рамки на базата на дози в mg/kg и проучванията с подходяща продължителност.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката

Като се има предвид, че

- обхватът на сезирането е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката,
- кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката, предложени от притежателите на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на Комитета,

CHMP препоръчва изменение на разрешенията за употреба, за които в Приложение III за Kytril и свързани с него имена (вж. Приложение I) са посочени кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката.