

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV SOUHRNU
ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÉ INFORMACE
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Kytril a souvisejících názvů (viz příloha I)

Léčivá látka přípravku Kytril, granisetron, je vysoce selektivní antagonist 5-hydroxytryptaminových (5-HT₃) receptorů a vykazuje silný antiemetický účinek.

Přípravek Kytril byl v Evropě poprvé schválen ve Francii dne 12. dubna 1991, a to postupem v souladu s francouzskými národními předpisy. Poté mu bylo uděleno vnitrostátní rozhodnutí o registraci ve většině zemí EU.

V Evropě je tento přípravek k dispozici ve formě potahovaných tablet (o síle 1 mg a 2 mg) a injekčních roztoků (o síle 1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml a 3 mg/5 ml). Ne všechny síly přípravku jsou schváleny ve všech členských státech EU.

Jelikož byl přípravek Kytril (granisetron) zařazen do seznamu přípravků, u kterých má být sjednocen souhrn údajů o přípravku, který vypracovala koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMD(h)) v souladu se čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, informovala Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, aby se vyřešily rozdíly mezi souhrny údajů o přípravku vydanými jednotlivými státy a sjednotily se souhrny údajů o přípravku v celé EU.

Většina pacientů, kteří podstupují chemoterapii a radioterapii, trpí nevolností a zvracením, které lze klasifikovat takto:

- akutní nástup; objevuje se během 24 hodin po úvodním podání chemoterapie nebo aplikaci radioterapie,
- opožděný nástup; objevuje se od 24 h do několika dnů po podání chemoterapie nebo aplikaci radioterapie.

Pooperační nevolnost a zvracení je definována jako nevolnost anebo zvracení, k nimž dochází během 24 hodin po operaci.

Sjednocení stávajících souhrnů údajů o přípravku týkající se klinických bodů pro přípravek Kytril potahované tablety a injekční roztoky je probráno níže:

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Výbor CHMP schválil léčbu a prevenci akutní nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie či radioterapie u obou lékových forem – tablet a injekčního roztoku.

Další důkazy, které držitel rozhodnutí o registraci poskytl, podporují použití granisetronu pouze k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie či radioterapie, a nikoli k jejich léčbě, a to u obou lékových forem.

Na základě poskytnutých důkazů bylo použití přípravku Kytril u pooperační nevolnosti a zvracení omezeno pouze na lékovou formu injekční roztok. Perorální podání granisetronu se u pooperační nevolnosti a zvracení nedoporučuje.

S ohledem na doporučení výboru CHMP a návrhy držitele rozhodnutí o registraci bylo pro následující lékové formy – tablety a injekční roztok – schváleno toto znění indikace u dospělých:

Tablety:

„Přípravek Kytril potahované tablety je určen k prevenci a léčbě akutní nevolnosti a zvracení souvisejících s chemoterapií a radioterapií u dospělých.“

Přípravek Kytril potahované tablety je určen k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení souvisejících s chemoterapií a radioterapií u dospělých."

Injekční roztok:

„Přípravek Kytril injekční roztok je určen u dospělých k prevenci a léčbě

*-akutní nevolnosti a zvracení souvisejících s chemoterapií a radioterapií,
-pooperační nevolnosti a zvracení.*

Přípravek Kytril injekční roztok je určen k prevenci opožděné nevolnosti a zvracení souvisejících s chemoterapií a radioterapií."

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Kytril tablety nebyla u dětí dosud stanovena a nejsou k dispozici žádné údaje.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhnul použití přípravku Kytril injekční roztok také u dětí ve věku od 2 let k prevenci a léčbě akutní nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie, s čímž výbor CHMP souhlasil.

Léčba opožděné nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie nebyla zkoumána v klinických studiích. Výbor CHMP na základě dostupných údajů neschválil indikaci přípravku Kytril injekční roztok k léčbě a prevenci opožděné nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie.

V souhrnu údajů o přípravku se nedoporučuje podávat přípravek Kytril injekční roztok pediatrické populaci při nevolnosti a zvracení po podání radioterapie a při pooperační nevolnosti a zvracení.

Výbor CHMP proto schválil následující pediatrickou indikaci pouze pro přípravek Kytril injekční roztok:

„Přípravek Kytril injekční roztok je určen k prevenci a léčbě akutní nevolnosti a zvracení souvisejících s chemoterapií u dětí ve věku od 2 let."

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Výbor CHMP přijal návrh sjednoceného textu pro tablety i injekční roztok, který navrhnul držitel rozhodnutí o registraci.

Po přezkoumání dostupných údajů dospěl držitel rozhodnutí o registraci k závěru, že by se perorální podání přípravku Kytril při pooperační nevolnosti a zvracení nemělo doporučovat, a výbor CHMP tento závěr podpořil. Výbor CHMP nepovažoval na základě údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci intramuskulární cestu podání za přijatelnou.

Pro doporučení podávání přípravku Kytril tablety dětem při nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie či radioterapie nebo při pooperační nevolnosti a zvracení neexistuje dostatek klinických zkušeností.

Výbor CHMP však schválil doporučit podání přípravku Kytril injekční roztok dětem ve věku od 2 let pouze k prevenci a léčbě akutní nevolnosti a zvracení po podání chemoterapie. Pro doporučení podávání přípravku Kytril injekční roztok dětem k prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení po podání radioterapie a pooperační nevolnosti a zvracení nejsou dostatečné klinické důkazy.

Držitel rozhodnutí o registraci také zahrnul doporučení výboru CHMP, aby se u pacientů s jaterními poruchami používal přípravek Kytril s jistou dávkou obezřetnosti.

Bod 4.3 – Kontraindikace

V souladu se současnými evropskými pokyny k souhrnu údajů o přípravku (ze září 2009) byla začleněna tato kontraindikace: „hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku“.

Souhrn údajů o přípravku neobsahuje jako kontraindikaci přípravku Kytril zkřížené reakce přecitlivělosti, avšak namísto toho byla začleněna příslušná formulace do bodu upozornění a opatření pro použití (bod 4.4) souhrnu údajů o přípravku sjednoceného v rámci EU. Je to v souladu s doporučeními a formulacemi v pokynech k souhrnu údajů o přípravku.

Poněvadž nejsou k dispozici studie u těhotných žen, není známo, zda se granisetron vylučuje do mateřského mléka. Výbor CHMP proto schválil, aby se těhotenství/kojení neuvádělo jako kontraindikace v bodě 4.3, nýbrž jako informace v bodě 4.6 (těhotenství a kojení).

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jelikož je dobře známo, že antagonisté 5-HT₃ receptorů snižují střevní motilitu, jak se uvádí v literatuře, schválil výbor CHMP návrh držitele rozhodnutí o registraci, aby pacienti se známými subakutní obstrukce střev byli po podání přípravku Kytril sledováni.

Výbor CHMP také schválil návrh, aby se u pacientů s přidruženými onemocněními srdce či kardiotoxickou chemoterapií anebo průvodními odchylkami v hladinách elektrolytů postupovalo obezřetně.

Na základě teoretické možnosti zkřížených reakcí přecitlivělosti při užívání granisetronu navrhnul držitel rozhodnutí o registraci začlenit do tohoto bodu souhrnu údajů o přípravku varování.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při podávání léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují interval QT, společně s antagonisty 5-HT₃ receptorů, jako je přípravek Kytril, je třeba postupovat obezřetně. Formulace sdělení týkajícího se prodloužení intervalu QT a antagonistů 5-HT₃ receptorů byla přezkoumána a schválena jako součást postupu podle článku 46 a schválené znění týkající se prodloužení intervalu QTc bylo začleněno do bodu 4.5 a také do bodů 4.4 a 4.8.

Existují důkazy o tom, že indukce jaterních enzymů fenobarbitalem vedla u lidských dobrovolníků ke zvýšení celkové plazmatické clearance nitrožilní koncentrace přípravku Kytril o přibližně 25 %. Proto byla tato interakce zařazena do bodu 4.5.

Bod 4.6 – Těhotenství a kojení

Studie u těhotných žen nejsou k dispozici a není známo, zda se přípravek Kytril vylučuje do mateřského mléka. Výbor CHMP se na základě předložených údajů shodl na tom, že by se přípravek Kytril neměl pokud možno v těhotenství používat.

Bod 4.7 - Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Navrhované znění souhrnu údajů o přípravku odráží doporučení ohledně bodu 4.7 obsažená v evropských pokynech k souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Během programu vývoje byly provedeny čtyři dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované klinické studie (studie 276, 278, 285 a 503). Byla provedena souhrnná analýza studií 276 a 278.

Do navrhovaného souhrnu údajů o přípravku byly začleněny výrazy přecitlivělost (např. anafylaxe, kopřivka) a zácpa, neboť jsou zahrnuty ve většině souhrnů údajů o přípravku a jejich začlenění podporují také referenční texty a hlavní formulář. Byl zařazen výraz „bolest hlavy“, neboť je jasně popsán v klinických studiích a literatuře jako velmi častý nežádoucí účinek. Výbor CHMP také

schválil, aby se do souhrnu údajů o přípravku zahrnula jako nežádoucí účinek nespavost, neboť se v klinické studii 285 vyskytuje s četností větší než 2 % v porovnání s placebem. Držitel rozhodnutí o registraci také navrhnul začlenit „vyrážku“ jako nežádoucí účinek léčivého přípravku s méně častým výskytem. Výbor se pouze na základě reakce přecitlivělosti shodl na tom, že vyrážka by se měla také uvést na seznamu nežádoucích účinků.

U pacientů léčených přípravkem Kytril nebyl dostatek důkazů o nežádoucích účincích agitace, úzkost, arytmie, bolest na hrudi, kóma, závratě, dysgeuzie, hypotenze/hypertenze, synkopa anebo netečnost/somnolence, anorexie, nevolnost, zvracení, bolest břicha, horečka, vyčerpanost a slabost/astenie/únava, příznaky podobné chřipce, otok a bolest, a výbor CHMP se proto shodl na tom, že lze tyto pojmy vyloučit ze souhrnu údajů o přípravku.

Formulace týkající se prodloužení intervalu QT byla schválena postupem podle článku 46 v tomto znění: „Při užívání přípravku Kytril byly hlášeny, stejně jako u dalších antagonistů 5-HT₃ receptorů, změny v EKG zahrnující prodloužení intervalu QT (viz body 4.4 a 4.5).“ Výbor CHMP schválil návrh držitele rozhodnutí o registraci uvést prodloužení intervalu QT jako popis vybraných nežádoucích účinků, neboť pozorované změny na EKG včetně prodloužení intervalu QT byly méně závažné a obvykle bez klinického významu. Mohou však nabýt významu u subpopulací se zvýšeným rizikem, jako jsou pacienti s přidruženými onemocněními srdce, pacienti užívající kardiotoxickou chemoterapii či pacienti s průvodními odchylkami v hladinách elektrolytů, jak je popsáno v bodě 4.4.

Společná pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti (PSUR) za období od 19. února 2006 do 19. prosince 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) upozorňuje na kazuistiku extrapyramidové reakce po podání granisetronu. Zpráva PSUR 1028611 také podrobně popisuje epizodu dystonie po podání granisetronu. Držitel rozhodnutí o registraci v reakci na seznam nevyřešených otázek projednal své vlastní údaje o bezpečnosti a rovněž údaje z uveřejněných studií a všeobecně známých databází a bylo schváleno, aby se extrapyramidové reakce zařadily jako nežádoucí účinek do bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku. Vzhledem k nedostatku údajů týkajících se dystonie se výbor CHMP shodl s držitelem rozhodnutí o registraci na tom, že se tento nežádoucí účinek nebude v tuto chvíli uvádět v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku.

Kromě toho byl po další diskuzi ve výboru CHMP mezi nežádoucí účinky zařazen také průjem (často hlášený nežádoucí účinek ve sloučených studiích 276 a 278 a v integrovaném souhrnu bezpečnosti) a zvýšení hladiny jaterních transamináz (pozorované v hlavním formuláři).

Bod 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci přidržet se znění uvedeného v hlavním formuláři a nezačleňovat do souhrnu údajů o přípravku hypotetické symptomy uvedené v menším počtu souhrnů údajů o přípravku.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Přestože se jednotlivá znění trochu liší, nevyskytují se v tomto bodě žádné významné rozpory. Klinické údaje se nepovažovaly za dostatečně průkazné na podporu použití přípravku Kytril při nevolnosti a zvracení po podání radioterapie či pooperační nevolnosti a zvracení u pediatrických pacientů.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Výbor CHMP považoval návrh znění držitele rozhodnutí o registraci pro bod 5.2 za přijatelný s doplněním, že farmakokinetika perorálního podání je lineární až do 2,5násobku doporučené dávky u dospělých a také že plazmatická koncentrace nekoreluje jednoznačně s antiemetickou účinností látky u obou lékových forem – tablet a injekčního roztoku.

U pediatrické populace byla zkoumána farmakokinetika nitrožilního podání a bylo oznámeno, že se podobá farmakokinetice u dospělých pacientů. S ohledem na těchto několik klinických studií provedených u dětí se výbor CHMP shodl na tom, že není třeba uvádět věkové rozmezí.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předložil na žádost výboru CHMP znovu údaje týkající se reprodukce a aktualizovaný neklinický přehled. Několik studií *in vitro* a *in vivo* neprokázalo, že by měl přípravek Kytril genotoxický účinek na savčí buňky. Tvzení, že přípravek Kytril může u lidí způsobit rakovinu, se v současné době považují za nepodložená.

Držitel rozhodnutí o registraci upravil znění bodu 5.3 s ohledem na připomínky výboru CHMP, přičemž přihlédl k bezpečnostní hranici založené na dávce vztažené na tělesnou hmotnost pacienta (mg/kg) a příslušné doby trvání studie.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že

- předmětem předložení záležitosti k přezkoumání bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly vyhodnoceny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Kytril a souvisejících názvů (viz příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace součástí přílohy III.