

BILAG II

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Kytril og relaterede navne (se bilag I)

Granisetron, det aktive stof i Kytril, er en højselektiv 5-hydroxytyptamin (5-HT₃) receptor-antagonist og har en stærk antiemetisk virkning.

Kytril blev godkendt i Europa første gang i Frankrig gennem den nationale procedure den 12. april 1991. Der blev efterfølgende indhentet national godkendelse i de fleste EU-lande.

I Europa fås lægemidlet som filmovertukne tabletter (1 mg og 2 mg) og som injektionsvæske, opløsning (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml og 3 mg/5 ml). Det er ikke nødvendigvis alle styrker, der er registreret i alle EU-medlemsstater.

Eftersom Kytril (granisetron) blev medtaget på den liste over lægemidler, for hvilke produktresuméerne skulle harmoniseres, og som CMD(h) havde udarbejdet i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, på grund af de forskellige nationale beslutninger i medlemsstaterne, indgav Europa-Kommissionen meddelelse til EMA om en officiel indbringelse i henhold til artikel 30, stk. 2, i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer med henblik på at løse divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

Kvalme og opkastning opleves hos de fleste patienter, der er i kemoterapi og strålebehandling, og kan klassificeres som:

- Akut opståen: Forekommer inden for 24 timer efter første administration af kemoterapi eller strålebehandling
- Forsinket opståen: Forekommer mellem 24 timer og adskillige dage efter første administration af kemoterapi eller strålebehandling

Postoperativ kvalme og opkastning (PONV) defineres som kvalme og/eller opkastning, der forekommer inden for 24 timer efter en operation.

Harmonisering af de eksisterende produktresuméer vedrørende de kliniske afsnit for Kytril filmovertukne tabletter og injektionsvæske, opløsning beskrives nedenfor:

Punkt 4.1 - Terapeutiske indikationer

CHMP godkendte behandlingen og forebyggelsen af akut CINV (kvalme og opkastning som følge af kemoterapi) og RINV (kvalme og opkastning som følge af strålebehandling) for begge formuleringer – tabletter og injektionsvæske, opløsning.

Yderligere evidens fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen understøtter anvendelse af granisetron udelukkende ved forebyggelse af forsinket CINV og RINV og ikke ved behandling af forsinket CINV og RINV for begge formuleringer.

Baseret på den fremlagte evidens blev brugen af Kytril ved PONV begrænset udelukkende til formuleringen for injektionsvæske, opløsning. Oral administration af granisetron ved PONV anbefales ikke.

På baggrund af CHMP's anbefaling og de forslag, der var stillet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev følgende formulering vedtaget for indikationen hos voksne for følgende lægemiddelformer - tabletter og injektionsvæske, opløsning:

Tabletter:

"Kytril filmovertukne tabletter er indiceret til voksne til forebyggelse og behandling af akut kvalme og opkastning, der er forbundet med kemoterapi og strålebehandling.

Kytril filmovertrukne tabletter er indiceret til voksne til forebyggelse af forsinket kvalme og opkastning, der er forbundet med kemoterapi og strålebehandling."

Injektionsvæske, opløsning:

"Kytril injektionsvæske, opløsning er indiceret til voksne til forebyggelse og behandling af

- akut kvalme og opkastning, der er forbundet med kemoterapi og strålebehandling.*
- kvalme og opkastning efter operation.*

Kytril injektionsvæske, opløsning er indiceret til forebyggelse af forsinket kvalme og opkastning, der er forbundet med kemoterapi og strålebehandling."

Pædiatrisk population:

Sikkerhed og virkning af Kytril tabletter hos børn er endnu ikke fastlagt, og der foreligger ingen data.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog også Kytril injektionsvæske, opløsning hos børn i alderen 2 år og derover til forebyggelse af akut CINV, hvilket blev accepteret af CHMP.

Behandlingen af forsinket CINV er ikke blevet undersøgt ved kliniske undersøgelser. På grundlag af de foreliggende data var CHMP ikke enig i indikationen for Kytril injektionsvæske, opløsning til behandling og forebyggelse af forsinket CINV.

I produktresuméet anbefales ikke administration af Kytril injektionsvæske, opløsning til pædiatrisk brug ved RINV og PONV.

Derfor blev følgende pædiatriske indikation godkendt af CHMP udelukkende for Kytril injektionsvæske, opløsning:

"Kytril injektionsvæske, opløsning er indiceret til børn på 2 år og derover til forebyggelse og behandling af akut kvalme og opkastning, der er forbundet med kemoterapi."

Punkt 4.2 - Dosering og indgivelsesmåde

Den harmoniserede ordlyd, som var foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev godkendt af CHMP for både tabletter og injektionsvæske, opløsning.

Efter gennemgangen af de foreliggende oplysninger konkluderede indehaveren af markedsføringstilladelsen, at oral anvendelse af Kytril ved kvalme eller opkastning efter operation ikke kan anbefales, hvilket blev støttet af CHMP. På grundlag af de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, blev intramuskulær indgivelse vurderet ikke at være acceptabelt af CHMP.

Der foreligger ikke tilstrækkelig klinisk erfaring til at anbefale administration af Kytril tabletter til børn ved CINV, RINV eller PONV.

Det blev dog godkendt af CHMP, at Kytril injektionsvæske, opløsning udelukkende anbefales til børn på 2 år og derover til forebyggelse og behandling af akut CINV. Der er ikke tilstrækkelig klinisk evidens til at anbefale administration af Kytril injektionsvæske, opløsning til børn til forebyggelse og behandling af RINV og PONV.

CHMP's anbefaling af, at Kytril anvendes med en vis forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens, blev også medtaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Punkt 4.3 - Kontraindikationer

I overensstemmelse med den gældende europæiske produktresumévejledning (september 2009), blev følgende kontraindikationer medtaget: "overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne".

Produktresuméet indeholder ikke krydsreaktioner som en kontraindikation for Kytril, men i stedet er medtaget den relevante formulering i punktet vedrørende advarsler og forsigtighedsregler (punkt 4.4) i det EU-harmoniserede produktresumé. Dette er i overensstemmelse med anbefalingerne og ordlyden i produktresumévejledningen.

Eftersom der ikke er foretaget undersøgelser med gravide kvinder, vides det ikke, om granisetron udskilles i modermælk. CHMP godkender derfor, at graviditet/amning ikke angives som kontraindikation i punkt 4.3, men som information i punkt 4.6 (fertilitet, graviditet og amning).

Punkt 4.4 - Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Eftersom det er velkendt, at 5-HT₃-antagonister nedsætter tarmmotiliteten, hvilket afspejles af litteraturen, har CHMP godkendt det forslag, der blev stillet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, om, at patienter med tegn på subakut tarmobstruktion skal overvåges efter indgivelse af Kytril.

CHMP godkendte også forslaget om, at der skal udvises forsigtighed ved patienter med kardial co-morbiditet eller kardiotoxisk kemoterapi og/eller ledsagende elektrolytanomalier.

Baseret på den teoretiske mulighed for krydsreaktioner med granisetron har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået at medtage en formulering, som anbefaler forsigtighed, under dette punkt i produktresuméet.

Punkt 4.5 - Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er nødvendigt at udvise forsigtighed ved administration af lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, samtidig med 5-HT₃-antagonister som Kytril. Formuleringen vedrørende forlængelse af QT-intervallet og 5-HT₃-antagonister er blevet vurderet og godkendt som en del af proceduren i henhold til artikel 46, og den godkendte formulering vedrørende forlængelse af QTc er blevet medtaget i punkt 4.5 såvel som i punkt 4.4 og 4.8.

Der foreligger dokumentation for, at leverenzyminduktion med fenobarbital hos frivillige forsøgspersoner medførte en øget total plasmaclearance og intravenøs Kytril på ca. 25 %. Denne interaktion er derfor medtaget i punkt 4.5.

Punkt 4.6 - Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke foretaget undersøgelser med gravide kvinder, og det vides ikke, om Kytril udskilles i human brystmælk. På grundlag af de forelagte data godkendte CHMP, at anvendelsen af Kytril under graviditet helst skal undgås.

Punkt 4.7 - Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Den foreslåede produktresumétekst afspejler anbefalingerne vedrørende punkt 4.7 i den europæiske produktresumévejledning.

Punkt 4.8 - Bivirkninger

I udviklingsprogrammet blev der foretaget fire dobbeltblindede placebokontrollerede kliniske undersøgelser (undersøgelse 276, 278, 285 og 503). Der blev foretaget en poolanalyse af undersøgelse 276 og 278.

Termene overfølsomhed (f.eks. anafylaksi, urticaria) og konstipation blev medtaget i det foreslåede produktresumé, da de er medtaget i de fleste produktresuméer og også underbygges af referenceteksterne og CDS. Termen "hovedpine" er blevet medtaget, da det tydeligt fremgår af de kliniske undersøgelser og litteraturen som værende en meget almindelig bivirkning. Det blev også godkendt af CHMP, at søvnløshed skulle medtages som bivirkning i produktresuméet, da dette forekommer med en hyppighed på over 2 % sammenlignet med placebo i klinisk undersøgelse 285. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog også at medtage "udslæt" som en bivirkning

med ikke almindelig hyppighed. CHMP godkendte, at udslæt også skulle fremgå af listen, udelukkende på baggrund af overfølsomhedsreaktionen.

Der forelå ikke tilstrækkelig evidens for bivirkningerne agitation, arytmier, brystsmerter, koma, svimmelhed, dysgeusi, hypotension/hypertension, synkope og/eller sløvhed/somnolens, anoreksi, kvalme, opkastning, mavesmerter, feber, udmattelse og svaghed/asteni/træthed, influenzalignende symptomer, ødem og smerter hos patienter, der behandles med Kytril, og CHMP gav derfor samtykke til, at disse termer kunne udelades fra produktresuméet.

Produktresuméets ordlyd vedrørende QT-forlængelse er blevet godkendt via artikel 46-proceduren på følgende måde: "For så vidt angår andre 5-HT₃-antagonister, er der rapporteret om EKG-ændringer med Kytril, herunder QT-forlængelse (se punkt 4.4 og 4.5)". CHMP accepterede forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at indsætte forlængelse af QT-intervaller som en beskrivelse af udvalgte bivirkninger, da de observerede EKG-ændringer, inklusive QT-forlængelsen, var små og generelt ikke klinisk signifikante. De kan dog potentielt blive signifikante hos underpopulationer med forhøjet risiko, f.eks. patienter med kardielle co-morbiditeter, patienter, der modtager kardiotoxiske kemoterapi, eller patienter med ledsagende elektrolytanomalier, som beskrevet i punkt 4.4.

De periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger for arbejdsdelingen for perioden 19. februar 2006 – 19. december 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) henviser til en indberetning af en ekstrapyramidal reaktion efter administration af granisetron. PSUR 1028611 indeholder også detaljerede oplysninger om en dystonieepisode efter administration af granisetron. Som svar på listen med uafklarede spørgsmål redegjorde indehaveren af markedsføringstilladelsen for egne sikkerhedsdata samt data i publicerede undersøgelser og velkendte databaser, og det aftaltes, at ekstrapyramidale reaktioner skulle medtages som en bivirkning under produktresuméets punkt 4.8. På baggrund af de manglende data for dystoni var CHMP enig med indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at denne bivirkning ikke skulle medtages i det foreslåede produktresumé på nuværende tidspunkt.

På baggrund af yderligere drøftelser i CHMP blev også diarré (hyppigt rapporteret bivirkning i de poolede undersøgelser 276 og 278 og i det integrerede sikkerhedsresumé) og forhøjede levertransaminaser (observeret i CDS) også medtaget som bivirkninger.

Punkt 4.9 - Overdosering

Forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om ikke at medtage hypotetiske symptomer, som findes angivet i et fåtal af produktresuméer, men fastholde konsekvensen med ordlyden i CDS, blev godkendt af CHMP.

Punkt 5.1 - Farmakodynamiske egenskaber

Selv om der er nogle forskelle i formuleringen, er der ingen signifikante afvigelser i dette punkt. De kliniske data er ikke blevet vurderet at være tilstrækkelige til at underbygge anvendelsen af Kytril til RINV eller PONV hos pædiatriske patienter.

Punkt 5.2 - Farmakokinetiske egenskaber

CHMP fandt den ordlyd, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde foreslået til punkt 5.2, acceptabel med tilføjelse af oplysningen om, at de farmakokinetiske egenskaber ved oral administration er lineære indtil 2,5 gange den anbefalede dosis hos voksne, og om at plasmakoncentrationen ikke entydigt korrelerer med stoffets antiemetiske effekt for formuleringen af både tabletter og injektionsvæske, opløsning.

De farmakokinetiske egenskaber i den pædiatriske population ved IV-administration blev undersøgt og rapporteret at svare til de farmakokinetiske egenskaber hos voksne patienter. I betragtning af de få kliniske undersøgelser, der er foretaget hos børn, anerkendte CHMP, at det ikke var nødvendigt at nævne en aldersgruppe.

Punkt 5.3 - Prækliniske sikkerhedsdata

På anmodning fra CHMP indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen reproduktionsdataene samt en opdateret ikke-klinisk oversigt igen. Adskillige in vitro- og in vivo-undersøgelser påviste ikke, at Kytril havde genotoksisk effekt på pattedyrceller. Overvejelser om, hvorvidt Kytril kan forårsage kræft hos mennesker, vurderes aktuelt at være ubegrundede.

På baggrund af CHMP's kommentarer er ordlyden i punkt 5.3 blevet ændret af indehaveren af markedsføringstilladelsen, så der tages højde for sikkerhedsmarginerne baseret på mg/kg og de relevante undersøgelsesperioder.

Begrundelser for ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den fremsendte dokumentation og udvalgets videnskabelige drøftelse,

anbefalede CHMP ændringen af markedsføringstilladelserne, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen fremgår af bilag III for Kytril og relaterede navne (se bilag I).