

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER
EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DIE ÄNDERUNG DER
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER
ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Kytril und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Granisetron, der Wirkstoff von Kytril, ist ein hoch selektiver Antagonist der Rezeptoren für 5-Hydroxytryptamin (5-HT₃) und zeigt eine potente antiemetische Aktivität.

In Europa wurde Kytril zuerst am 12. April 1991 in Frankreich nach dem nationalen Verfahren zugelassen. Danach wurde in den meisten EU-Ländern eine nationale Zulassung erteilt.

Das Arzneimittel ist in Europa als Filmtabletten (1 mg und 2 mg) und Injektionslösung (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml und 3 mg/5 ml) erhältlich. Es sind möglicherweise nicht alle Stärken in allen EU-Mitgliedstaaten registriert.

Da Kytril (Granisetron) aufgrund der abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten in das Verzeichnis der Arzneimittel für die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen wurde, das von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMD(h)) nach Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung erstellt wurde, unterrichtete die Europäische Kommission die Europäische Arzneimittel-Agentur über ein offizielles Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung, um die Abweichungen zwischen den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels EU-weit zu harmonisieren.

Bei den meisten Patienten, die sich einer Chemotherapie oder Strahlentherapie unterziehen müssen, kommt es zu Übelkeit und Erbrechen, die wie folgt eingeteilt werden können:

- Akute Übelkeit und Erbrechen; tritt innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Verabreichung der Chemotherapie oder Strahlentherapie auf.
- Verzögerte Übelkeit und Erbrechen; tritt 24 Stunden bis einige Tage nach Verabreichung der Chemotherapie oder Strahlentherapie auf.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) ist definiert als Übelkeit und/oder Erbrechen innerhalb von 24 Stunden nach einer Operation.

Im Folgenden wird die Harmonisierung der bestehenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in Bezug auf die klinischen Abschnitte für Kytril Filmtabletten und Injektionslösungen erörtert:

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Der CHMP stimmte der Behandlung und Prävention von akuter chemo- und strahlentherapieinduzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV) für beide Darreichungsformen – Tabletten und Injektionslösung – zu.

Weitere Belege des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen stützen die Anwendung von Granisetron nur für die Prävention von verzögertem CINV und RINV und nicht zur Behandlung von verzögertem CINV und RINV für beide Darreichungsformen.

Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise wurde die Anwendung von Kytril bei PONV auf die Darreichungsform als Injektionslösung beschränkt. Die orale Anwendung von Granisetron bei PONV wird nicht empfohlen.

Unter Berücksichtigung der Empfehlung des CHMP und der Vorschläge des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen einigte man sich auf folgenden Wortlaut für die Indikation der beiden Darreichungsformen – Tabletten und Injektionslösung – bei Erwachsenen:

Tabletten:

„Kytril Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen zur Prävention und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und Strahlentherapie.“

Kytril Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und Strahlentherapie.“

Injektionslösung:

„Kytril Injektionslösung wird angewendet bei Erwachsenen zur Prävention und Behandlung von

- akuter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und Strahlentherapie.*
- postoperativer Übelkeit und Erbrechen.*

Kytril Injektionslösung wird angewendet zur Prävention von verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und Strahlentherapie.“

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kytril Tabletten bei Kindern ist bisher noch nicht nachgewiesen, und es liegen keine Daten vor.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug Kytril Injektionslösung auch bei Kindern ab dem Alter von 2 Jahren zur Prävention und Behandlung von akuter CINV vor, was vom CHMP akzeptiert wurde.

Die Behandlung von verzögerter CINV wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten stimmte der CHMP der Indikation für Kytril Injektionslösung zur Behandlung und Prävention von verzögerter CINV nicht zu.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfiehlt nicht die Anwendung von Kytril Injektionslösung zur Behandlung von RINV und PONV bei Kindern.

Deshalb stimmte der CHMP nur für Kytril Injektionslösung der folgenden Indikation bei Kindern zu:

„Kytril Injektionslösung wird angewendet bei Kindern ab dem Alter von 2 Jahren zur Prävention und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie.“

Abschnitt 4.2 - Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Der vom Inhaber der Genehmigung vorgeschlagene harmonisierte Text wurde vom CHMP sowohl für die Tabletten als auch für die Injektionslösung akzeptiert.

Nach Prüfung der verfügbaren Daten gelangte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu dem Schluss, dass die orale Anwendung von Kytril bei PONV nicht empfohlen werden sollte, was vom CHMP unterstützt wurde. Auf der Grundlage der vom Inhaber der Genehmigung vorgelegten Daten wurde die intramuskuläre Art der Anwendung vom CHMP nicht für akzeptabel befunden.

Es liegen keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vor, um die Anwendung von Kytril Tabletten bei Kindern zur Behandlung von CINV, RINV oder PONV zu empfehlen.

Der CHMP akzeptierte jedoch, dass die Anwendung von Kytril Injektionslösung bei Kindern ab dem Alter von 2 Jahren nur zur Prävention und Behandlung von akuter CINV empfohlen wird. Es liegen nicht genügend klinische Nachweise vor, um die Anwendung von Kytril Injektionslösung bei Kindern zur Prävention und Behandlung von RINV und PONV zu empfehlen.

Die Empfehlung des CHMP, dass Kytril bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit gewisser Vorsicht anzuwenden ist, wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ebenfalls in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Abschnitt 4.3 - Gegenanzeigen

Gemäß der aktuellen europäischen Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (September 2009) wurde die folgende Gegenanzeige aufgenommen:

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.“

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gibt keine Kreuzempfindlichkeitsreaktionen als Gegenanzeige für Kytril an; stattdessen enthält die EU-harmonisierte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels einen entsprechenden Hinweis im Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (Abschnitt 4.4). Dies entspricht den Empfehlungen und dem Wortlaut der Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Da keine Studien bei Schwangeren vorliegen, ist nicht bekannt, ob Granisetron in die Muttermilch ausgeschieden wird. Deshalb akzeptierte der CHMP, dass Schwangerschaft/Stillzeit nicht als Gegenanzeige in Abschnitt 4.3, sondern als entsprechende Informationen in Abschnitt 4.6 (Schwangerschaft und Stillzeit) aufgenommen wurde.

Abschnitt 4.4 - Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da bekannt ist, dass 5-HT₃-Antagonisten die Darmmotilität herabsetzen, was in der Fachliteratur belegt wird, stimmte der CHMP dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, dass Patienten mit Anzeichen von subakuter Darmobstruktion nach Gabe von Kytril überwacht werden sollten.

Außerdem akzeptierte der CHMP den Vorschlag, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen oder kardiotoxischer Chemotherapie und/oder gleichzeitig bestehenden Elektrolytstörungen Vorsicht geboten ist.

Aufgrund der theoretischen Möglichkeit von Kreuzempfindlichkeitsreaktionen mit Granisetron schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, einen entsprechenden Warnhinweis in diesen Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Arzneimittel, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, zusammen mit 5-HT₃-Antagonisten wie Kytril verabreicht werden, ist Vorsicht geboten. Der Wortlaut in Bezug auf QT-Verlängerung und 5-HT₃-Antagonisten wurde überprüft und im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 46 genehmigt, und der genehmigte Text über QTc-Verlängerung wurde in Abschnitt 4.5 sowie in die Abschnitte 4.4 und 4.8 aufgenommen.

Bei menschlichen Probanden führte die Induktion von Leberenzymen durch Phenobarbital zu einem Anstieg der Gesamtplasmaclearance von intravenös verabreichtem Kytril um etwa 25 %. Deshalb wird diese Wechselwirkung in Abschnitt 4.5 aufgenommen.

Abschnitt 4.6 - Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Studien bei Schwangeren vor, und es ist nicht bekannt, ob Kytril in die Muttermilch ausgeschieden wird. Auf der Grundlage der vorgelegten Daten war sich der CHMP einig, dass die Anwendung von Kytril während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden sollte.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der vorgeschlagene Text der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entspricht den Empfehlungen in Bezug auf Abschnitt 4.7 in der europäischen Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms wurden vier doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien (Studien 276, 278, 285 und 503) durchgeführt. Eine gepoolte Analyse der Studien 276 und 278 wurde durchgeführt.

Die Begriffe „Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie, Urtikaria)“ und „Verstopfung“ wurden in die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen, weil sie in den meisten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels enthalten sind und auch durch zitierte Texte und das CDS gestützt werden. Der Begriff „Kopfschmerzen“ wurde aufgenommen, da diese in den klinischen Studien und in der Fachliteratur klar als sehr häufiges unerwünschtes Ereignis angegeben werden. Außerdem stimmte der CHMP dem Vorschlag zu, Schlaflosigkeit als unerwünschtes Ereignis in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen, da sie in der klinischen Studie 285 mit einer Häufigkeit von über 2 % im Vergleich zum Placebo auftrat. Darüber hinaus schlug der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor, „Hautausschlag“ als gelegentliche unerwünschte Arzneimittelreaktion aufzunehmen. Allein aufgrund der Überempfindlichkeitsreaktion stimmte der CHMP dem Vorschlag zu, dass „Hautausschlag“ ebenfalls aufgeführt werden sollte.

Die unerwünschten Ereignisse Agitation, Angst, Arrhythmien, Thoraxschmerzen, Koma, Schwindel, Dysgeusie, Hypotonie/Hypertonie, Synkope und/oder Benommenheit/Somnolenz, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Abgeschlagenheit und Schwäche/Asthenie/Müdigkeit, grippeartige Symptome, Ödem und Schmerzen bei Patienten, die mit Kytril behandelt wurden, sind unzureichend belegt, weshalb der CHMP zustimmte, dass diese Begriffe aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels gestrichen werden können.

In Bezug auf die QT-Verlängerung wurde im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 46 der folgende Wortlaut für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vereinbart: „Wie bei anderen 5-HT₃-Antagonisten wurden bei Kytril EKG-Veränderungen einschließlich QT-Verlängerungen beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).“ Der CHMP stimmte dem Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu, QT-Verlängerungen in die Beschreibung ausgewählter unerwünschter Ereignisse aufzunehmen, da die beobachteten EKG-Veränderungen einschließlich der QT-Verlängerungen geringgradig und klinisch nicht von Bedeutung waren. Sie könnten jedoch bei Untergruppen mit erhöhtem Risiko, wie z. B. Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen, Patienten unter kardiotoxischer Chemotherapie oder Patienten mit gleichzeitig bestehenden Elektrolytstörungen, bedeutsam sein, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Der regelmäßig aktualisierte Sicherheitsbericht (PSUR) für den Zeitraum vom 19. Februar 2006 bis 19. Dezember 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) verweist auf einen Fallbericht über eine extrapyramidale Reaktion nach Anwendung von Granisetron. Im PSUR 1028611 wird ebenfalls über eine Dystonie-Episode nach Gabe von Granisetron berichtet. Als Reaktion auf die Liste der ausstehenden Fragen (LoOI) erörterte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen seine eigenen Sicherheitsdaten sowie die Daten in veröffentlichten Studien und bekannten Datenbanken, und man war sich darüber einig, extrapyramidale Reaktionen als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. In Anbetracht der fehlenden Daten für Dystonie einigten sich der CHMP und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darauf, diese unerwünschte Wirkung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht in die vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen.

Nach weiteren Erörterungen im CHMP wurden zusätzlich Diarrhoe (häufig berichtetes unerwünschtes Ereignis in den gepoolten Studien 276 und 278 sowie in der integrierten Zusammenfassung über die Arzneimittelsicherheit) und Anstiege von Leber-Transaminasen (im CDS beobachtet) als unerwünschte Reaktionen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

Abschnitt 4.9 - Überdosierung

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die in einer Minderheit der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten hypothetischen Symptome nicht aufzunehmen, sondern sich an den Wortlaut im CDS zu halten, wurde vom CHMP akzeptiert.

Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften

Obwohl gewisse Unterschiede im Wortlaut bestehen, enthält dieser Abschnitt keine wesentlichen Abweichungen. Die klinischen Daten wurden nicht als fundiert genug befunden, um die Anwendung von Kytril zur Behandlung von RINV oder PONV bei Kindern und Jugendlichen zu stützen.

Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der CHMP hielt den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Wortlaut in Abschnitt 5.2 mit dem Zusatz für akzeptabel, dass die Pharmakokinetik nach oraler Verabreichung bis zum 2,5-fachen der empfohlenen Dosis bei Erwachsenen linear ist und dass die Plasmakonzentration sowohl bei den Tabletten als auch bei der Injektionslösung nicht eindeutig mit der antiemetischen Wirksamkeit des Wirkstoffes korreliert.

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nach intravenöser Verabreichung untersucht und erwies sich als ähnlich mit der bei Erwachsenen. In Anbetracht der wenigen klinischen Prüfungen, die bei Kindern durchgeführt wurden, war sich der CHMP einig, dass kein Altersbereich angegeben werden muss.

Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf Anforderung des CHMP legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen noch einmal die Reproduktionsdaten und eine aktualisierte nichtklinische Übersicht vor. Mehrere In-vitro- und In-vivo-Studien lieferten keine Hinweise darauf, dass Kytril eine genotoxische Wirkung auf Säugetierzellen hatte. Vermutungen, dass Kytril bei Menschen Krebs hervorrufen könnte, gelten derzeit als unbegründet.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen des CHMP wurde der Wortlaut des Abschnittes 5.3 vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geändert, wobei die Sicherheitsspannen auf mg/kg-Basis und die entsprechende Studiendauer zugrunde gelegt wurde.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet.

empfiehlt der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Kytril und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I). Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage sind in Anhang III enthalten.