

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Kytiril και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Η γρανισετρόνη, η δραστική ουσία του Kytiril, είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT₃) με ισχυρή αντιεμετική δράση.

Η Γαλλία ήταν η πρώτη χώρα στην Ευρώπη όπου το Kytiril έλαβε έγκριση, μέσω εθνικής διαδικασίας, στις 12 Απριλίου 1991. Στη συνέχεια, έλαβε άδεια κυκλοφορίας σε όλα σχεδόν τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Στην Ευρώπη, το προϊόν διατίθεται σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (1 mg και 2 mg) και ενέσιμων διαλυμάτων (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml και 3 mg/5 ml). Δεν έχουν λάβει όλες οι περιεκτικότητες άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Καθότι το Kytiril (γρανισετρόνη) συμπεριλήφθηκε στον κατάλογο των προϊόντων για την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με αυτά, ο οποίος είχε καταρτιστεί από τη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα ανθρώπινης χρήσης (CMD(h)) δυνάμει του άρθρου 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, λόγω των αποκλινουσών εθνικών αποφάσεων που λάμβαναν τα κράτη μέλη, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την επίσημη διαδικασία παραπομπής, με βάση το άρθρο 30 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, με σκοπό να εξομαλύνει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις ΠΧΠ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Η ναυτία και ο έμετος αναφέρονται από την πλειονότητα των ασθενών που υπόκεινται σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- Οξεία έναρξη εντός 24 ωρών από την αρχική χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας
- Καθυστερημένη έναρξη που σημειώνεται εντός 24 ωρών έως μερικές ημέρες μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας

Ως μετεγχειρητική ναυτία και έμετος (MNE) ορίζεται η ναυτία ή/και ο έμετος που παρατηρούνται εντός 24 ωρών μετά από χειρουργική επέμβαση.

Στη συνέχεια εξετάζεται η εναρμόνιση των υφιστάμενων ΠΧΠ σε σχέση με τις παραγράφους κλινικών δεδομένων για το Kytiril επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και ενέσιμα διαλύματα.

Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Η CHMP ενέκρινε τη θεραπεία και πρόληψη της οξείας ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για αμφότερα τα σκευάσματα – δισκία και ενέσιμα διαλύματα.

Περαιτέρω στοιχεία που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ στηρίζουν τη χρήση της γρανισετρόνης μόνο για την πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (και όχι για την αντιμετώπιση της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία) για αμφότερα τα σκευάσματα.

Βάσει των στοιχείων που υποβλήθηκαν, η χρήση του Kytiril στη MNE αφορούσε αποκλειστικά στα σκευάσματα υπό μορφή ενέσιμου διαλύματος. Δεν συνιστάται η από του στόματος χρήση της γρανισετρόνης στη MNE.

Λαμβανομένης υπόψη της σύστασης της CHMP και των προτάσεων των ΚΑΚ, εγκρίθηκε η ακόλουθη διατύπωση για την ένδειξη σε ενήλικες, για τις φαρμακευτικές μορφές - δισκία και ενέσιμο διάλυμα:

Δισκία:

‘Το Kytril επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυται για ενήλικες για την πρόληψη και θεραπεία της οξείας ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Το Kytril επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυται για ενήλικες για την πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.’

Ενέσιμο διάλυμα:

‘Το Kytril ενέσιμο διάλυμα ενδείκνυται για ασθενείς για την πρόληψη και θεραπεία -οξείας ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία -μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου.

Το Kytril ενέσιμο διάλυμα ενδείκνυται για την πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.’

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των δισκίων Kytril στα παιδιά και δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά στοιχεία.

Οι ΚΑΚ πρότειναν επίσης το Kytril ενέσιμο διάλυμα σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών για την πρόληψη και θεραπεία της οξείας ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία, η οποία ένδειξη εγκρίθηκε από τη CHMP.

Η θεραπεία της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία δεν έχει ερευνηθεί στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Βάσει των διαθέσιμων στοιχείων, η ένδειξη για το Kytril ενέσιμο διάλυμα στη θεραπεία και πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία δεν εγκρίθηκε από τη CHMP.

Στην ΠΧΠ η χορήγηση του Kytril ενέσιμου διαλύματος σε παιδιατρικό πληθυσμό για τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από ακτινοθεραπεία ή για τη ΜΝΕ δεν συνιστάται.

Ως εκ τούτου, αποκλειστικά για το Kytril ενέσιμο διάλυμα, η CHMP ενέκρινε την ακόλουθη παιδιατρική ένδειξη:

‘Το Kytril ενέσιμο διάλυμα ενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών για την πρόληψη και τη θεραπεία της οξείας ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία’.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το εναρμονισμένο προτεινόμενο κείμενο που πρότειναν οι ΚΑΚ έγινε δεκτό από τη CHMP τόσο για τα δισκία όσο και για το ενέσιμο διάλυμα.

Κατόπιν εξέτασης των διαθέσιμων στοιχείων, οι ΚΑΚ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν συνιστάται η από του στόματος χρήση του Kytril στη ΜΝΕ, το οποίο συμπέρασμα ενέκρινε με τη σειρά της η CHMP. Βάσει των στοιχείων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ, η ενδομυϊκή οδός χορήγησης δεν κρίθηκε αποδεκτή από τη CHMP.

Δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία που να συνιστά τη χορήγηση Kytril δισκίων σε παιδιά για ναυτία και έμετο που προκαλούνται από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή για ΜΝΕ.

Ωστόσο, όπως συμφώνησε η CHMP, συνιστάται η χορήγηση του Kytril ενέσιμου διαλύματος σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών, μόνο για την πρόληψη και τη θεραπεία της οξείας ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία. Δεν υπάρχουν επαρκείς κλινικές αποδείξεις που να συνιστούν τη χορήγηση του Kytril ενέσιμου διαλύματος σε παιδιά για την πρόληψη και τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από ακτινοθεραπεία και της ΜΝΕ.

Η σύσταση της CHMP ότι το Kytril πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια συμπεριλήφθηκε και από τους ΚΑΚ.

Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις

Σύμφωνα με την ισχύουσα ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ (Σεπτέμβριος 2009), συμπεριλήφθηκε η ακόλουθη αντένδειξη: «υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα».

Η ΠΧΠ δεν συμπεριέλαβε αντιδράσεις διασταυρούμενης ευαισθησίας ως αντένδειξη για το Kytril, αλλά, αντ' αυτού, συμπεριέλαβε κατάλληλη διατύπωση στην παράγραφο με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις (παράγραφος 4.4) της εναρμονισμένης ΠΧΠ για την ΕΕ, γεγονός το οποίο συνάδει με τις συστάσεις και τη διατύπωση της κατευθυντήριας γραμμής για τις ΠΧΠ.

Καθότι δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκύους, δεν είναι γνωστό εάν η γρανισετρόνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Συνεπώς, η CHMP εγκρίνει την πρόταση να μην περιλαμβάνεται η εγκυμοσύνη/γαλουχία ως αντένδειξη στην παράγραφο 4.3 αλλά ως πληροφορία στην παράγραφο 4.6 (εγκυμοσύνη και γαλουχία).

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθότι είναι γνωστό ότι οι ανταγωνιστές της 5-HT₃ μειώνουν την κινητικότητα του εντέρου, όπως παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία, η CHMP ενέκρινε την πρόταση των ΚΑΚ σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς με ενδείξεις υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του Kytril.

Η CHMP ενέκρινε επίσης την πρόταση σύμφωνα με την οποία πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με συννοσηρότητα καρδιακών παθήσεων ή ασθενείς υπό καρδιοτοξική χημειοθεραπεία ή/και ταυτόχρονες ανωμαλίες ηλεκτρολυτών.

Βάσει της θεωρητικής πιθανότητας αντιδράσεων διασταυρούμενης ευαισθησίας με τη γρανισετρόνη, οι ΚΑΚ πρότειναν να συμπεριληφθεί προληπτική διατύπωση στη συγκεκριμένη παράγραφο της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη χορήγηση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ταυτόχρονα με ανταγωνιστές της 5-HT₃ όπως το Kytril. Η διατύπωση σχετικά με την παράταση του διαστήματος QT και τους ανταγωνιστές της 5-HT₃ επανεξετάστηκε και εγκρίθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 46, η δε εγκεκριμένη διατύπωση σχετικά με την παράταση του διορθωμένου διαστήματος QT συμπεριλήφθηκε στην παράγραφο 4.5, καθώς και στις παραγράφους 4.4 και 4.8.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόκληση παραγωγής ηπατικών ενζύμων με φαινοβαρβιτάλη σε εθελοντές προκάλεσε αύξηση της ολικής κάθαρσης πλάσματος του ενδοφλεβίως χορηγούμενου Kytril σε ποσοστό περίπου 25 %. Ως εκ τούτου, η εν λόγω αλληλεπίδραση συμπεριλήφθηκε στην παράγραφο 4.5.

Παράγραφος 4.6 – Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Δεν υπάρχουν μελέτες σε εγκύους και δεν είναι γνωστό εάν το Kytril εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Βάσει των υποβληθέντων στοιχείων, η CHMP συμφώνησε ότι η χρήση του Kytril πρέπει κατά προτίμηση να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Παράγραφος 4.7 - Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το προτεινόμενο κείμενο της ΠΧΠ αντικατοπτρίζει τις συστάσεις για την παράγραφο 4.7 όπως παρουσιάζονται στην ευρωπαϊκή κατευθυντήρια γραμμή για τις ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης διενεργήθηκαν τέσσερις διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (μελέτες 276, 278, 285 και 503) Πραγματοποιήθηκε συγκεντρωτική ανάλυση για τις μελέτες 276 και 278.

Οι όροι 'υπερευαισθησία' (π.χ. αναφυλαξία, κνίδωση) και 'δυσκοιλιότητα' συμπεριλήφθηκαν στην προτεινόμενη ΠΧΠ, όπως συμβαίνει στην πλειονότητα των ΠΧΠ, και υποστηρίζονται επίσης από τα κείμενα αναφοράς και το Δελτίο Βασικών Δεδομένων (Core Data Sheet). Συμπεριλήφθηκε επίσης ο όρος 'κεφαλαλγία', καθώς περιγράφεται με σαφήνεια στις κλινικές μελέτες και στη βιβλιογραφία ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια. Η CHMP συμφώνησε επίσης ότι η αϋπνία πρέπει να συμπεριληφθεί στην ΠΧΠ ως ανεπιθύμητη ενέργεια καθώς στην κλινική μελέτη 285 παρατηρείται σε συχνότητα μεγαλύτερη του 2 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ΚΑΚ πρότειναν επίσης να συμπεριληφθεί το 'εξάνθημα' ως ανεπιθύμητη ενέργεια ασυνήθιστης συχνότητας. Με βάση αποκλειστικά την αντίδραση υπερευαισθησίας, η CHMP συμφώνησε ότι πρέπει να αναφέρεται και το εξάνθημα.

Δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες 'ταραχή, αγωνία, αρρυθμίες, πόνος στον θώρακα, κώμα, ζάλη, δυσγευσία, υπόταση/υπέρταση, συγκοπή ή/και νωθρότητα/υπνηλία, ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, πυρετός, κόπωση και αδυναμία, συμπτώματα γρίπης, οίδημα και πόνος' σε ασθενείς που λαμβάνουν το Kytril και, ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι εν λόγω όροι μπορούν να εξαιρεθούν από την ΠΧΠ.

Η διατύπωση της ΠΧΠ σχετικά με την παράταση του διαστήματος QT εγκρίθηκε με βάση τη διαδικασία του άρθρου 46 ως εξής: «Όπως ισχύει και με άλλους ανταγωνιστές της 5-HT₃, με το Kytril έχουν αναφερθεί αλλαγές στο ΗΚΓ, μεταξύ των οποίων παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)». Η CHMP ενέκρινε την πρόταση των ΚΑΚ να συμπεριλάβουν την παράταση του διαστήματος QT στην περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, διότι οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο ΗΚΓ σχετικά με την παράταση του διαστήματος QT ήταν ελάσσονες και, γενικότερα, άνευ κλινικής σημασίας. Ωστόσο, ενδέχεται να είναι σημαντικές για υποπληθυσμούς αυξημένου κινδύνου, όπως ασθενείς με συννοσηρότητα καρδιακών παθήσεων, ασθενείς υπό καρδιοτοξική χημειοθεραπεία ή ασθενείς με ταυτόχρονες ανωμαλίες ηλεκτρολυτών, όπως περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Η κοινή Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSUR) για την περίοδο από 19 Φεβρουαρίου 2006 έως 19 Δεκεμβρίου 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) αναφέρεται σε περιπτωσιολογική μελέτη μιας εξωπυραμιδικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση γρανισετρόνης. Η PSUR 1028611 περιγράφει λεπτομερώς και ένα επεισόδιο δυστονίας μετά τη χορήγηση γρανισετρόνης. Σε απάντηση στον κατάλογο σημαντικών ζητημάτων, οι ΚΑΚ εξέτασαν τα δεδομένα για την ασφάλεια που διέθεταν οι ίδιοι, καθώς και τα δεδομένα από δημοσιευμένες δοκιμές και ευρέως γνωστές βάσεις δεδομένων, και συμφωνήθηκε ότι οι εξωπυραμιδικές αντιδράσεις θα συμπεριληφθούν ως ανεπιθύμητη ενέργεια στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ. Λαμβανομένης υπόψη της έλλειψης δεδομένων για τη δυστονία, η CHMP συμφώνησε με τους ΚΑΚ να μην συμπεριληφθεί αυτήν τη στιγμή η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια στην προτεινόμενη ΠΧΠ.

Επιπλέον, μετά από περαιτέρω συζητήσεις με τη CHMP, ως ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλήφθηκαν επίσης η διάρροια (συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στις συγκεντρωτικές μελέτες 276 και 278 καθώς και στην ολοκληρωμένη περίληψη για την ασφάλεια) και η αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών (η οποία παρατηρήθηκε στο Δελτίο Βασικών Δεδομένων).

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η CHMP αποδέχτηκε την πρόταση των ΚΑΚ να μην συμπεριληφθούν τα υποθετικά συμπτώματα που αναφέρονται σε περιορισμένο αριθμό ΠΧΠ, αλλά αυτές να συμφωνούν με τη διατύπωση που διατίθεται στο Δελτίο Βασικών Δεδομένων.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Παρόλο που υπάρχουν ορισμένες διαφορές στη διατύπωση, δεν παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις στη συγκεκριμένη παράγραφο. Τα κλινικά δεδομένα δεν θεωρήθηκαν επαρκώς σημαντικά για να στηρίξουν τη χρήση του Kytril για τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από ακτινοθεραπεία ή για τη ΜΝΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η CHMP αποδέχτηκε τη διατύπωση που πρότειναν οι ΚΑΚ στην παράγραφο 5.2 προσθέτοντας ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της από του στόματος χορήγησης είναι γραμμικές έως και 2,5 φορές επί της συνιστώμενης δοσολογίας σε ενήλικες, καθώς και ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα δεν σχετίζεται κατηγορηματικά με την αντιεμετική αποτελεσματικότητα της ουσίας στα σκευάσματα τόσο σε μορφή δισκίων όσο και σε μορφή ενέσιμου διαλύματος.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες στον παιδιατρικό πληθυσμό οι οποίες εξετάστηκαν κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης αναφέρθηκαν ως παρόμοιες με εκείνες σε ενήλικες ασθενείς.

Λαμβανομένου υπόψη του μικρού αριθμού κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν σε παιδιά, η CHMP συμφώνησε ότι δεν απαιτείται η αναφορά εύρους ηλικίας.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Κατόπιν αιτήματος της CHMP, οι ΚΑΚ υπέβαλαν εκ νέου τα δεδομένα σχετικά με την αναπαραγωγική ικανότητα και μια ενημερωμένη μη κλινική επισκόπηση. Διενεργήθηκαν αρκετές in vitro και in vivo μελέτες οι οποίες δεν κατέδειξαν ότι το Kytril έχει γενοτοξική δράση σε κύτταρα θηλαστικού. Ως εκ τούτου, υποθέσεις ότι το Kytril ενδέχεται να προκαλέσει καρκίνο στον άνθρωπο θεωρούνται επί του παρόντος αβάσιμες.

Ακολουθώντας των παρατηρήσεων της CHMP, η διατύπωση της παραγράφου 5.3 τροποποιήθηκε από τους ΚΑΚ, λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια ασφάλειας βάσει δοσολογίας mg/kg και την κατάλληλη διάρκεια των μελετών.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι,

- σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας έχουν αξιολογηθεί με βάση την τεκμηρίωση που υποβλήθηκε και την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Kytril και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο Παράρτημα ΙΙΙ.