

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATI
DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Kytril e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Granisetron, principio attivo di Kytril, è un antagonista altamente selettivo dei recettori 5-idrossitriptamina (5-HT₃) e svolge una potente attività antiemetica.

In Europa Kytril è stato approvato per la prima volta in Francia, mediante procedura nazionale, il 12 aprile 1991. In seguito l'approvazione è stata ottenuta nella maggior parte dei paesi UE.

In Europa il prodotto è disponibile sotto forma di compresse rivestite con film (1 mg e 2 mg) e soluzioni iniettabili (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml e 3 mg/5 ml). Alcuni dei dosaggi indicati potrebbero non essere disponibili in alcuni Stati membri dell'UE.

Poiché in conformità dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche Kytril (granisetron) è stato incluso nell'elenco dei prodotti per l'armonizzazione dell'SmPC redatto dal CMD(h), a causa delle divergenze tra le decisioni nazionali adottate dagli Stati membri, la Commissione europea ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, al fine di risolvere tali divergenze tra i Riassunti delle caratteristiche del prodotto (SmPC) autorizzati a livello nazionale e in tal modo armonizzare i diversi SmPC nell'UE.

Nausea e vomito sono effetti riportati dalla maggior parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia e radioterapia, e possono essere classificati come segue:

- insorgenza acuta: quando l'evento compare entro 24 ore dalla prima somministrazione di terapia chemioterapica o radioterapica;
- insorgenza tardiva: quando l'evento compare da 24 ore a diversi giorni dopo dalla somministrazione di terapia chemioterapica o radioterapica.

Nausea e vomito post-operatori (PONV) sono definiti tali se l'evento si verifica entro 24 ore dall'intervento chirurgico.

L'armonizzazione degli SmPC esistenti relativa alle sezioni cliniche per Kytril compresse rivestite con film e soluzioni iniettabili è trattata di seguito.

Sezione 4.1 – Indicazioni terapeutiche

Il CHMP ha avallato il trattamento e la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) e nausea e vomito indotti da radioterapia (RINV) per entrambe le formulazioni (compresse e soluzione iniettabile).

Ulteriori prove fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sostengono l'impiego di granisetron, in entrambe le formulazioni, solo per la prevenzione di CINV e RINV a insorgenza tardiva, e non per il loro trattamento.

Sulla base delle prove fornite, l'impiego di Kytril per trattare nausea e vomito postoperatori è stato limitato alla sola formulazione iniettabile. L'impiego di granisetron orale per i casi di PONV non è raccomandato.

Considerando la raccomandazione del CHMP e le proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per le forme farmaceutiche compresse e soluzione iniettabile per adulti è stato concordato l'enunciato qui riprodotto:

Compresse:

“Kytril compresse rivestite con film è indicato nell’adulto per la prevenzione e il trattamento di nausea e vomito a insorgenza acuta associati a chemioterapia e radioterapia.

Kytril compresse rivestite con film è indicato nell’adulto per la prevenzione di nausea e vomito a insorgenza tardiva associati a chemioterapia e radioterapia”.

Soluzione iniettabile:

“Kytril soluzione iniettabile è indicato nell’adulto per la prevenzione e il trattamento di

- nausea e vomito a insorgenza acuta associati a chemioterapia e radioterapia;*
- nausea e vomito postoperatori.*

Kytril soluzione iniettabile è indicato per la prevenzione di nausea e vomito a insorgenza tardiva associati a chemioterapia e radioterapia”.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l’efficacia di Kytril compresse nei bambini non sono ancora state stabilite e non vi sono dati disponibili.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha anche proposto Kytril soluzione iniettabile per la prevenzione e il trattamento di CINV a insorgenza acuta nei bambini a partire dai 2 anni di età. Il CHMP ha accettato la proposta.

Le sperimentazioni cliniche non hanno esaminato il trattamento dei casi di CINV a insorgenza tardiva. Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha respinto l’indicazione di Kytril soluzione iniettabile per il trattamento e la prevenzione di CINV a insorgenza tardiva.

L’SmPC non raccomanda la somministrazione di Kytril soluzione iniettabile per uso pediatrico per RINV e PONV.

Pertanto il CHMP ha approvato la seguente indicazione pediatrica solo per Kytril soluzione iniettabile:

“Kytril soluzione iniettabile è indicato per la prevenzione e il trattamento di nausea e vomito a insorgenza acuta associati a chemioterapia e radioterapia nei bambini a partire dai 2 anni di età”.

Sezione 4.2 - Posologia e metodo di somministrazione

Il testo armonizzato proposto dal titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio è stato approvato dal CHMP per la formulazione in compresse e in soluzione iniettabile.

A seguito di una revisione dei dati disponibili, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio ha concluso che l’impiego di Kytril per somministrazione orale nei casi di PONV non deve essere raccomandato. Il CHMP ha appoggiato tale conclusione. Sulla base dei dati forniti dal titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio, il CHMP non ha ritenuto accettabile la somministrazione intramuscolare.

L’esperienza clinica per raccomandare la somministrazione pediatrica di Kytril compresse per CINV, RINV e PONV non è sufficiente.

Tuttavia, come sostenuto dal CHMP, la somministrazione di Kytril soluzione iniettabile è raccomandata nei bambini a partire dai 2 anni di età soltanto per la prevenzione e il trattamento di CINV a insorgenza acuta. Non esistono evidenze cliniche sufficienti a raccomandare la somministrazione pediatrica di Kytril soluzione iniettabile per la prevenzione e il trattamento di RINV e PONV.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche incluso la raccomandazione del CHMP secondo cui Kytril deve essere somministrato con una certa cautela nei pazienti con insufficienza epatica.

Sezione 4.3 – Controindicazioni

Secondo le linee guida SmPC europee (settembre 2009) è stata inclusa la seguente controindicazione: "ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti".

Tra le controindicazioni di Kytril, l'SmPC non ha incluso reazioni di sensibilità incrociata, ma ha inserito un apposito enunciato nella sezione sulle avvertenze e precauzioni (sezione 4.4) dell'SmPC armonizzato. Tale enunciato rispetta le raccomandazioni e le formule delle linee guida.

Data l'assenza di studi sulle donne in gravidanza, non è noto se granisetron venga secreto con il latte materno. Pertanto il CHMP ha approvato la decisione di non inserire gravidanza/allattamento tra le controindicazioni della sezione 4.3, ma di formulare un'apposita informazione nella sezione 4.6 (gravidanza e allattamento).

Sezione 4.4 - Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

Gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ sono noti per ridurre la motilità intestinale, come attestato in letteratura. Pertanto il CHMP ha avallato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di sottoporre a monitoraggio i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta dopo la somministrazione di Kytril.

Il CHMP ha anche appoggiato la proposta di usare cautela nei pazienti con comorbilità cardiache o che assumono chemioterapici cardiotossici e/o presentano alterazioni elettrolitiche concomitanti.

Sulla base della possibilità teorica di reazioni di sensibilità incrociata con granisetron, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere un enunciato cautelativo in questa sezione dell'SmPC.

Sezione 4.5 - Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Occorre usare cautela durante la somministrazione di medicinali che prolungano l'intervallo QT in associazione ad antagonisti dei recettori 5-HT₃ come Kytril. L'enunciato riguardante il prolungamento dell'intervallo QT e gli antagonisti dei recettori 5-HT₃ è stato rivisto ed approvato nel quadro della procedura ai sensi dell'articolo 46, e l'enunciato approvato sul prolungamento dell'intervallo QTc è stato incluso nella sezione 4.5 ed anche nelle sezioni 4.4 e 4.8

Esistono prove secondo cui l'induzione dell'enzima epatico con fenobarbital in volontari umani ha determinato un aumento del 25% circa della clearance plasmatica totale e di Kytril somministrato per via endovenosa. Pertanto questa interazione è stata inclusa nella sezione 4.5.

Sezione 4.6 - Gravidanza e allattamento

Non esistono studi sulle donne in gravidanza e non è noto se granisetron venga secreto con il latte materno. Sulla base dei dati presentati, il CHMP ha concordato che l'impiego di Kytril in gravidanza andrebbe preferibilmente evitato.

Sezione 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il testo proposto dall'SmPC riflette le raccomandazioni sulla sezione 4.7 delle linee guida europee.

Sezione 4.8 - Effetti indesiderati

Il programma di sviluppo ha visto la realizzazione di quattro studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo (studi 276, 278, 285 e 503). Sugli studi 276 e 278 è stata condotta un'analisi aggregata.

I termini ipersensibilità (ad esempio anafilassi, orticaria) e stitichezza sono stati inclusi nell'SmPC proposto dal momento che sono presenti nella maggior parte degli SmPC e sono supportati da testi di riferimento e dal CDS. Il termine "cefalea" è stato incluso in quanto chiaramente descritto nelle sperimentazioni cliniche e in letteratura come evento avverso molto comune. Il CHMP ha anche approvato l'inclusione dell'insonnia tra gli eventi avversi segnalati dall'SmPC, in quanto nella sperimentazione clinica 285 si verifica con una frequenza superiore al 2% rispetto al placebo. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha anche proposto di includere il "rash cutaneo" tra le reazioni avverse al farmaco con frequenza non comune. Sulla base della sola reazione di ipersensibilità, il CHMP ha concordato di inserire il rash cutaneo nell'elenco.

Non sono state fornite evidenze sufficienti per gli eventi avversi agitazione, ansia, aritmie, dolore al petto, coma, vertigini, disgeusia, ipotensione/ipertensione, sincope e/o sonnolenza, anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, febbre, affaticamento e debolezza/astenia/stanchezza, sintomi influenzali, edema e dolore nei pazienti trattati con Kytril. Pertanto il CHMP ha concordato di escludere tali termini dall'SmPC.

L'enunciato dell'SmPC riguardante il prolungamento dell'intervallo QT è stato definito come segue mediante la procedura ai sensi dell'articolo 46: "Come per altri antagonisti dei recettori 5-HT₃, con la somministrazione di Kytril sono state segnalate alterazioni dell'ECG, incluso il prolungamento del QT (vedere sezioni 4.4 e 4.5)." Il CHMP ha appoggiato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di inserire il prolungamento dell'intervallo QT come descrizione di eventi avversi specifici, in quanto le alterazioni dell'ECG osservate, incluso il prolungamento del QT, erano di natura minore e generalmente prive di rilevanza clinica. Tuttavia, tali alterazioni potrebbero diventare significative in sottopopolazioni a maggior rischio, come pazienti con comorbilità cardiache, pazienti sottoposti a chemioterapia cardi tossica o pazienti con alterazioni elettrolitiche concomitanti, come descritto alla sezione 4.4.

La relazione periodica di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) condotta in work-sharing dal 19 febbraio 2006 al 19 dicembre 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) si riferisce alla segnalazione di una reazione extrapiramidale dopo somministrazione di granisetron. La PSUR 1028611 illustra anche un episodio di distonia dopo assunzione di granisetron. In risposta all'elenco delle questioni in sospeso del deferimento (LoOI), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha discusso i propri dati sulla sicurezza insieme a quelli delle sperimentazioni pubblicate e delle banche dati note, ed è stato concordato di includere le reazioni extrapiramidali tra gli eventi avversi della sezione 4.8 dell'SmPC. Considerando la mancanza di dati sulla distonia, il CHMP ha concordato con il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non includere al momento questo effetto indesiderato nell'SmPC.

In seguito ad un'ulteriore discussione con il CHMP anche la diarrea (evento avverso spesso segnalato nelle sperimentazioni aggregate 276 e 278 e nella sintesi sulla sicurezza integrata) e l'innalzamento delle transaminasi epatiche (osservato nel CDS) sono stati inseriti tra gli eventi avversi.

Sezione 4.9 – Sovradosaggio

Il CHMP ha accettato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di non includere sintomi ipotetici elencati in un ridotto numero di SmPC, ma di rimanere coerenti con l'enunciato formulato nel CDS.

Sezione 5.1 – Proprietà farmacodinamiche

Sebbene vi siano alcune differenze tra gli enunciati, in questa sezione non si individuano discrepanze significative. I dati clinici non sono stati ritenuti abbastanza sostanziali da supportare l'impiego di Kytril per RINV o PONV nei pazienti pediatrici.

Sezione 5.2 – Proprietà farmacocinetiche

Il CHMP ha ritenuto accettabile l'enunciato proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nella sezione 5.2, aggiungendo che la farmacocinetica della somministrazione orale è lineare fino a 2,5 volte la dose raccomandata per gli adulti ed anche che la concentrazione plasmatica non si correla in modo inequivocabile con l'efficacia antiemetica della sostanza, sia per le compresse, sia per la soluzione iniettabile.

La farmacocinetica della somministrazione endovenosa nella popolazione pediatrica è stata esaminata e si è dimostrata simile a quella dei pazienti adulti. Considerando lo scarso numero di sperimentazioni cliniche condotte sui bambini, il CHMP ha concordato che non è necessario menzionare una fascia d'età.

Sezione 5.3 – Dati di sicurezza preclinici

Su richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ripresentato i dati riproducibili e una sintesi non clinica aggiornata. Diversi studi *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato che Kytril abbia effetti genotossici sulle cellule dei mammiferi. Al momento si ritengono infondate le insinuazioni secondo cui Kytril potrebbe provocare il cancro nell'uomo. Tenendo conto dei commenti del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha modificato l'enunciato della sezione 5.3 prendendo in considerazione i margini di sicurezza su base mg/kg e una durata delle sperimentazioni adeguata.

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo,
- il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati in base alla documentazione presentata e all'esame scientifico all'interno del comitato,

il CHMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio i cui riassunti delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglio illustrativo sono definiti nell'allegato III per Kytril e denominazioni associate (vedere Allegato I).