

ANNEX II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U R-RAĠUNIJIET GĦALL-EMENDA TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, IT-TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGĦRIF IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA TAL-MEDIĊINI

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Kytril u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Granisetron, is-sustanza attiva ta' Kytril hija antagonista selettiva ħafna tar-riċetturi 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) u turi attività antiemetika qawwija.

Kytril ġie approvat għall-ewwel darba fl-Ewropa fi Franza, permezz ta' proċedura nazzjonali fit-12 ta' April 1991. Wara dan inkisbet approvazzjoni nazzjonali f'ħafna mill-pajjiżi tal-UE.

Fl-Ewropa, il-prodott huwa disponibbli bħala pilloli miksija b'rita (1 mg u 2 mg) u bħala soluzzjonijiet għal injezzjoni (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml u 3 mg/5 ml). Mhux il-qawwiet kollha jistgħu jiġu rreġistrati fl-Istati Membri kollha tal-UE.

Minħabba li Kytril (granisetron) kien ġie inkluz fil-lista ta' prodotti għall-armonizzazzjoni tal-SmPC, imfassla mis-CMD(h), skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttieġdu mill-Istati Membri, il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lill-Aġenzija Ewropea tal-Medicini permezz ta' riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30(2) tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata biex issolvi d-diverġenzi fost is-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) li huma awtorizzati fuq livell nazzjonali, u b'hekk biex tarmonizza l-SmPC diverġenti madwar l-UE.

ħafna mill-pazjenti li jkunu għaddejjin minn kimoterapija u radjuterapija jesperjenzaw dardir u rimettar, u jistgħu jiġu kklassifikati bħala:

- Bidu akut; li jseħħ fi żmien 24 siegħa mill-għoti inizjali ta' kimoterapija jew ta' radjuterapija
- Bidu ttardjat; li jseħħ fi żmien 24 siegħa sa bosta ġranet wara l-għoti ta' kimoterapija jew ta' radjuterapija

In-dardir u r-rimettar wara operazzjoni (PONV), huma definiti bħala dardir u/jew rimettar li seħħew fi żmien 24 siegħa wara operazzjoni.

L-armonizzazzjoni tal-SmPCs eżistenti li jirrigwardaw is-sezzjonijiet kliniċi, għal Kytril pilloli miksijin b'rita u soluzzjonijiet għal injezzjoni, huma diskussi hawn taħt:

Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Is-CHMP approva l-kura u l-prevenzjoni ta' CINV u RINV akuti għaž-żewġ formulazzjonijiet – pilloli u soluzzjoni għal injezzjoni.

Evidenza ulterjuri pprovduta mill-MAH tappoġġa l-użu ta' granisetron fil-prevenzjoni ta' CINV u RINV ittardjati biss, u mhux fil-kura ta' CINV u RINV ittardjati għaž-żewġ formulazzjonijiet.

Fuq il-baži tal-evidenza pprovduta, l-użu ta' Kytril fil-każ ta' PONV kien ristrett għall-formulazzjoni tas-soluzzjoni għal injezzjoni biss. L-użu ta' granisetron b'mod orali fil-każ ta' PONV mhuwiex irrakkomandat.

Wara li tqieset ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP u l-proposti tal-MAH, sar qbil fuq il-formolazzjoni tal-kliem li ġejja għall-indikazzjoni fl-adulti, għall-forom farmaċewtiċi li ġejjin – pilloli u soluzzjoni għal injezzjoni:

Pilloli:

'Kytril pilloli miksijin b'rita huma indikati fl-adulti għall-prevenzjoni u l-kura ta' dardir u rimettar akuti assoċjat ma' kimoterapija u radjuterapija.

Kytril pilloli miksija b'rita huma indikati fl-adulti għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjati assoċjati ma' kimoterapija u radjuterapija .'

Soluzzjoni għal injezzjoni:

'Kytril soluzzjoni għal injezzjoni huwa indikat fl-adulti għall-prevenzjoni u l-kura ta'

- *dardir u rimettar akuti assoċjati ma' kimoterapija u radjuterapija.*
- *dardir u rimettar wara operazzjoni.*

Kytril soluzzjoni għal injezzjoni huwa indikat għall-prevenzjoni ta' dardir u rimettar ittardjati assoċjati ma' kimoterapija u radjuterapija .'

Popolazzjoni pedjatrika:

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kytril pilloli fit-tfal għadhom ma' ġewx stabbiliti u ma' hemm l-ebda dejta disponibbli.

Il-MAH ippropona wkoll Kytril soluzzjoni għal injezzjoni fit-tfal li għandhom aktar minn sentejn għall-prevenzjoni u l-kura ta' CINV akut, u dan ġie aċċettat mis-CHMP.

Il-kura ta' CINV ittardjat ma' ġietx investigata fi provi kliniċi. Fuq il-bażi tad-dejta disponibbli, l-indikazzjoni għal Kytril soluzzjoni għal injezzjoni fil-kura u l-prevenzjoni ta' CINV ittardjat ma' ġietx miftiehma mis-CHMP.

Is-SmPC ma' jirrakkomandax l-għoti ta' Kytril soluzzjoni għal injezzjoni għall-użu pedjatriku fil-każ ta' RINV u PONV.

Għalhekk l-indikazzjoni pedjatrika segwenti ġiet miftiehma mis-CHMP, għal Kytril soluzzjoni għal injezzjoni biss:

'Kytril soluzzjoni għal injezzjoni huwa indikat fit-tfal ta' aktar minn sentejn għall-prevenzjoni u l-kura ta' dardir u rimettar akuti assoċjati ma' kimoterapija .'

Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif jingħata

It-test armonizzat propost mill-MAH ġie aċċettat mis-CHMP kemm għall-pilloli kif ukoll għas-soluzzjoni għal injezzjoni.

Wara reviżjoni tad-dejta disponibbli, il-MAH ikkonkluda li l-użu ta' Kytril b'mod orali fil-każ ta' PONV ma' għandux jiġi rakkomandat, u dan kien appoġġat mis-CHMP. Fuq il-bażi tad-dejta pprovduta mill-MAH, l-għoti ġol-muskoli ma' kienx ikkunsidrat li kien aċċettabbli mis-CHMP.

Ma' hemmx biżżejjed esperjenza klinika biex tirrakkomanda l-għoti tal-pilloli Kytril lit-tfal fil-każ ta' CINV, RINV jew PONV.

Madankollu kif miftiehem mis-CHMP, l-għoti ta' Kytril soluzzjoni għal injezzjoni huwa rakkomandat fi tfal li għandhom aktar minn sentejn, għall-prevenzjoni u l-kura ta' CINV akut biss. Ma' hemmx biżżejjed evidenza klinika biex tirrakkomanda l-għoti ta' Kytril soluzzjoni għal injezzjoni lit-tfal fil-prevenzjoni u l-kura ta' RINV u PONV.

Ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP li Kytril għandu jintuża b'ċertu ammont ta' kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku kien ukoll inkluz mill-MAH.

Sezzjoni 4.3 – Kontra-indikazzjonijiet

Skont il-linja gwida attwali dwar l-SmPC Ewropew (Settembru 2009), ġiet inkluz l-kontra-indikazzjoni li ġejja: "sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi".

Is-SmPC ma' kienx inkluda reazzjonijiet ta' kross-sensittività bħala kontra-indikazzjoni għal Kytril, iżda minflok zied kliem xieraq fis-sezzjoni tat-twissijiet u l-prekawzjonijiet (sezzjoni 4.4) tal-SmPC armonizzat tal-UE. Dan huwa konsistenti mar-rakkomandazzjonijiet u l-kliem tal-linji gwida tal-SmPC.

Minhabba li ma hemm l-ebda studju fuq in-nisa tqal, mhuwiex magħruf jekk granisetron jitneħhiex fil-ħalib. Għalhekk is-CHMP approva li t-tqala/treddiġh ma jitniżżlux bħala kontra-indikazzjoni f'sezzjoni 4.3 iżda bħala informazzjoni f'sezzjoni 4.6 (tqala u treddiġh).

Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba li huwa magħruf sew li l-antagonisti 5-HT₃ inaqqsu l-motilità tal-imsaren, u dan huwa rifless fil-litteratura, is-CHMP approva l-proposta tal-MAH li pazjenti b'sinjali ta' ostruzzjoni intestinali sub-akuta għandhom jiġu mmonitorjati wara l-għoti ta' Kytril.

Is-CHMP approva wkoll il-proposta li għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'ko-morbożitajiet kardijaċi jew kimoterapija kardjotossika u/jew anormalitajiet konkromittanti tal-elettroliti.

Fuq il-bażi tal-possibbiltà teoretika ta' reazzjonijiet kross-sensittivi bi granisetron, il-MAH ippropona li jżid termini ta' twissija f'din is-sezzjoni tal-SmPC.

Sezzjoni 4.5- Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Jeħtieġ li wieħed juża l-kawtela meta jagħti mediċina, li hija magħrufa li sejra ttawwal l-intervall tal-QT, flimkien ma' antagonisti 5-HT₃ bħal Kytril. Il-formolazzjoni tal-kliem dwar it-titwil ta' QT u ta' antagonisti 5-HT₃ giet riveduta u approvata bħala parti mill-proċedura skont l-Artikolu 46, u l-formolazzjoni tal-kliem approvata dwar it-titwil ta' QTc giet inkluzja f'sezzjoni 4.5 kif ukoll f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

Hemm evidenza fuq voluntiera umani li l-induzzjoni ta' enzima epatika permezz ta' phenobarbital rriżultat f'żieda fit-tneħħija totali mill-plażma u permezz ta' Kytril mogħti ġol-vina ta' madwar 25 %. Għalhekk din l-interazzjoni giet miżjuda f'sezzjoni 4.5.

Sezzjoni 4.6 – Tqala u treddiġh

Ma hemm l-ebda studju fuq nisa tqal u mhuwiex magħruf jekk Kytril jitneħhiex fil-ħalib uman. Fuq il-bażi tad-dejta pprezentata, is-CHMP qabel li preferibbilment l-użu ta' Kytril għandu jiġi evitat matul it-tqala.

Sezzjoni 4.7 – Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

It-test propost tal-SmPC jirrifletti r-rakkomandazzjonijiet dwar sezzjoni 4.7 fil-linja gwida tal-SmPC Ewropew.

Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa

Fil-programm ta' żvilupp saru erba' studji kliniċi double-blind randomizzati u kkontrollati bi placebo (Studji 276, 278, 285 u 503). Twettqu analizijiet miġbura għall-istudji 276 u 278.

It-termini sensittività eċċessiva (eż. anafilassi, urtikarja) u stitikezza ġew miżjuda fl-SmPC propost minhabba li huma nkluzi fil-maġġoranza tal-SmPCs, u huma wkoll appoġġati minn testijiet ta' referenza u mis-CDS. It-terminu 'uġiġh ta' ras' ġie inkluz minhabba li fl-istudji kliniċi u fil-letteratura, huwa deskritt b'mod ċar bħala avveniment avvers komuni ħafna. Is-CHMP approva wkoll li l-insomnja għandha tiġi nkluzja fl-SmPC bħala avveniment avvers, minhabba li sseħħ bi frekwenza ta' aktar minn 2 % meta mqabbla ma' placebo, fl-istudju kliniku 285. Il-MAH ippropona wkoll li 'raxx' jiġi nkluz bħala avveniment avvers tal-mediċina bi frekwenza mhux komuni. Fuq il-bażi tar-reazzjoni tas-sensittività eċċessiva biss, is-CHMP qabel li r-raxx għandu jitniżżel ukoll.

Ma kienx hemm biżżejjed evidenza għall-avvenimenti avversi ta' aġitazzjoni, ansjetà, aritmiji, uġiġh fis-sider, koma, sturdament, disgewżja, pressjoni baxxa/għolja, sinkope u/jew ħedla/ ngħas, anoressija, dardir, rimettar, uġiġh addominali, deni, ghejja u dghjufija/astinja/ghejja, sintomi bħal tal-influenza, edema u uġiġh fil-pazjenti li rċevew kura b'Kytril u għalhekk is-CHMP qabel li dawn it-termini jistgħu jiġu esklużi mis-SmPC.

Il-kliem tal-SmPC dwar it-titwil ta' QT ġie miftiehem permezz tal-proċedura skont l-Artikolu 46 kif ġej "Bħal fil-każ ta' antagonisti 5-HT3 oħra, tibdil fl-ECG inkluż titwil ta' QT ġew irrapportati b' Kytril (Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)." Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH biex iqiegħed it-titwil ta' QT bħala deskrizzjoni ta' avvenimenti avversi magħżula, minhabba li l-modifiki li dehru fl-ECG inkluż it-titwil ta' QT kienu minuri u ġeneralment mhux ta' sinifikat kliniku. Madankollu jistgħu jsiru potenzjalment sinifikanti f'sub-popolazzjonijiet b'riskju akbar bħal pazjenti b'ko-morbożitajiet kardijaċi, pazjenti li qegħdin jirċievu kimoterapija kardjotossika jew pazjenti li għandhom anormalitajiet konkomitanti tal-elettroliti kif deskritt f'sezzjoni 4.4.

It-tqassim tax-xogħol tal-PSUR li jkopri l-perjodu 19 ta' Frar 2006 – 19 ta' Diċembru 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) jirreferi għal rapport ta' każ ta' reazzjoni ekstrapiramidi wara l-għoti ta' granisetron. PSUR 1028611 jagħti wkoll dettall ta' episodju ta' distonja wara granisetron. Bħala tweġiba għal-LoOI, il-MAH iddiskuta s-sigurtà tad-dejta tagħhom stess kif ukoll dejta minn provi ppubblikati u databases magħrufa, u ġie miftiehem li reazzjonijiet ekstrapiramidi jiġu nkluzi bħala avveniment avvers f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC. Meta wieħed jikkunsidra n-nuqqas ta' dejta għal distonja, is-CHMP qabel mal-MAH li f'dan il-punt fiż-żmien dan l-effett mhux mixtieq ma jżiedx mal-SmPC propost.

Barra minn hekk wara diskussjoni ulterjuri mis-CHMP, id-dijarea, (avveniment avvers irrapportat b'mod frekwenti fl-istudji miġbura 276 u 278 u fis-sommarju integrat dwar is-sigurtà) u ż-żidiet fit-transaminases epatiċi (osservati fis-CDS) ġew inklużi wkoll bħala reazzjonijiet avversi.

Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva

Il-proposta tal-MAH biex sintomi ipotetiċi elenkati f'minorità ta' SmPC ma jiġux inklużi, iżda li jibqgħu konsistenti mal-kliem ipprovdut fis-CDS ġiet aċċettata mis-CHMP.

Sezzjoni 5.1 – Tagħrif farmakodinamiku

Minkejja li hemm xi differenzi fil-kliem, ma hemm l-ebda diskrepanza sinifikanti f'din is-sezzjoni. Id-dejta klinika ma ġietx ikkunsidrata li hija sostanzjali biżżejjed biex tappoġġa l-użu ta' Kytril għal RINV jew PONV f'pazjenti pedjatriċi.

Sezzjoni 5.2 – Tagħrif farmakokinetiku

Is-CHMP ikkunsidra li l-kliem propost mill-MAH f'sezzjoni 5.2 huwa aċċettabbli biż-żieda li l-farmakokinetiċi tal-għoti orali huma lineari sa massimu ta' 2.5 drabi d-doża rakkomandata fl-adulti u wkoll li l-koncentrazzjoni fil-plażma ma tikkorrelatax b'mod inekwivokabbli mal-effikaċja antiemetika tas-sustanza għall-formolazzjonijiet kemm tal-pilloli kif ukoll tas-soluzzjoni għal injezzjoni.

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika bl-għoti i.v ġiet esplorata u rrapportata li kienet simili għal dik fil-pazjenti adulti. Meta wieħed jikkunsidra l-ftit provi kliniċi li saru fuq it-tfal, is-CHMP qabel li ma hemmx bżonn li tissemma' l-firxa ta' età.

Sezzjoni 5.3 – Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fuq talba tas-CHMP, il-MAH reġa' ssottometta d-dejta riproduttiva u l-Ħarsa Ġenerali Mhux-klinika aġġornata. Bosta studji in vitro u in vivo ma wrewx li Kytril kellu effett ġenotossiku fuq iċ-ċelloli mammiferi. L-implikazzjonijiet li Kytril jista' jikkawża l-kanċer fil-bnedmin huma bħalissa kkunsidrati bħala infondati.

Wara li ġew ikkunsidrati l-kummenti mis-CHMP, il-formolazzjoni ta' kliem ta' sezzjoni 5.3 ġiet emendata mill-MAH, filwaqt li tqiesu l-margini ta' sigurtà fuq il-baži ta' mg/kg u d-dewmien addattat tal-istudju.

Raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- l-iskop tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif
- is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ġew evalwati fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni sottomessa u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Kytril u l-ismijiet assoċjati (ara Anness I).