

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING  
VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE  
ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES  
GENEESMIDDELENBUREAU**

## Wetenschappelijke conclusies

### ***Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Kytril en verwante namen (zie bijlage I)***

Granisetron, het werkzame bestanddeel van Kytril, is een zeer selectieve antagonist van 5-hydroxytryptaminereceptoren (5-HT<sub>3</sub>-receptoren) en vertoont een sterke anti-emetische werking.

Op 12 april 1991 werd Kytril via de nationale procedure in Frankrijk voor het eerst goedgekeurd in Europa. Daarna werd in de meeste andere EU-landen nationale goedkeuring verkregen.

In Europa is het geneesmiddel verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten (1 mg en 2 mg) en oplossingen voor injectie (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 ml/1 ml en 3 mg/5 ml). Niet alle sterkten zijn in alle EU-lidstaten geregistreerd.

Aangezien Kytril (granisetron) vanwege de uiteenlopende, door de lidstaten genomen nationale beslissingen was opgenomen in de door het CMD(h) opgestelde lijst met geneesmiddelen voor harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, in overeenstemming met artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, informeerde de Europese Commissie het Europees Geneesmiddelenbureau over een officiële verwijzing krachtens artikel 30, lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, om verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) gelijk te trekken en aldus te komen tot de harmonisatie van de uiteenlopende SPC's in de EU.

De meeste patiënten die chemotherapie en radiotherapie ondergaan, krijgen last van misselijkheid en braken, en deze bijwerkingen kunnen worden geclassificeerd als:

- acute manifestatie, optredend binnen 24 uur na de eerste toediening van chemotherapie of radiotherapie;
- vertraagde manifestatie, optredend 24 uur tot enkele dagen na toediening van chemotherapie of radiotherapie.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) wordt gedefinieerd als misselijkheid en/of braken optredend binnen 24 uur na chirurgie.

De harmonisatie van de klinische rubrieken van de bestaande SPC's van Kytril filmomhulde tabletten en oplossingen voor injectie wordt hieronder besproken:

#### **Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties**

Het CHMP keurde de behandeling en preventie van acute misselijkheid en braken door chemotherapie (CINV) en radiotherapie (RINV) goed voor beide formuleringen – tabletten en injectie voor oplossing.

Aanvullend door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekt bewijs ondersteunt de toepassing van granisetron in de beide toedieningsvormen uitsluitend voor de preventie van vertraagde CINV en RINV, en niet voor de behandeling hiervan.

Op grond van het verstrekte bewijs werd de toepassing van Kytril voor PONV beperkt tot de oplossing voor injectie. Het gebruik van oraal granisetron bij PONV wordt niet aangeraden.

Rekening houdend met de aanbeveling van het CHMP en de voorstellen van de houder van de handelsvergunning, werd besloten tot de onderstaande verwoording voor de indicatie bij volwassenen voor de volgende farmaceutische vormen – tabletten en oplossing voor injectie:

#### **Tabletten:**

*Kytril filmomhulde tabletten zijn bij volwassenen geïndiceerd voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken door chemotherapie en radiotherapie.*

*Kytril filmomhulde tabletten zijn bij volwassenen geïndiceerd voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken door chemotherapie en radiotherapie.'*

#### Oplossing voor injectie:

*'Kytril oplossing voor injectie is bij volwassenen geïndiceerd voor de preventie en behandeling van*

*- acute misselijkheid en braken door chemotherapie en radiotherapie;*

*- postoperatieve misselijkheid en braken.*

*Kytril oplossing voor injectie is geïndiceerd voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken door chemotherapie en radiotherapie.'*

#### Pediatische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van Kytril tabletten bij kinderen zijn nog niet vastgesteld en er zijn geen gegevens beschikbaar.

De houder van de handelsvergunning stelde ook Kytril oplossing voor injectie voor bij kinderen vanaf 2 jaar voor de preventie en behandeling van acute CINV, wat door het CHMP werd aanvaard.

De behandeling van vertraagde CINV is niet in klinische proeven onderzocht. Op grond van de beschikbare gegevens werd de indicatie voor Kytril oplossing voor injectie voor de behandeling en preventie van vertraagde CINV niet door het CHMP goedgekeurd.

De SPC raadt toepassing van Kytril oplossing voor injectie bij pediatische patiënten tegen RINV en PONV niet aan.

Daarom werd de volgende pediatische indicatie door het CHMP goedgekeurd, en uitsluitend voor Kytril oplossing voor injectie:

*'Kytril oplossing voor injectie is bij kinderen van 2 jaar en ouder geïndiceerd voor de preventie en behandeling van acute misselijkheid en braken door chemotherapie.'*

#### **Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening**

De geharmoniseerde, door de houder van de handelsvergunning voorgestelde tekst werd door het CHMP aanvaard voor zowel de tabletten als de oplossing voor injectie.

Na een beoordeling van de beschikbare gegevens concludeerde de houder van de handelsvergunning dat de orale toepassing van Kytril bij PONV niet moet worden aangeraden, wat door het CHMP werd ondersteund. Op grond van door de houder van de handelsvergunning verstrekte gegevens werd de intramusculaire toedieningsweg door het CHMP niet als aanvaardbaar beoordeeld.

Er is onvoldoende klinische ervaring om de toediening van Kytril tabletten aan kinderen aan te bevelen bij CINV, RINV of PONV.

Zoals goedgekeurd door het CHMP, wordt de toediening van Kytril oplossing voor injectie echter wel aanbevolen bij kinderen vanaf 2 jaar, maar uitsluitend voor de preventie en behandeling van acute CINV. Er is onvoldoende klinisch bewijs om de toediening aan te bevelen van Kytril oplossing voor injectie bij kinderen voor de preventie en behandeling van RINV en PONV.

De aanbeveling van het CHMP dat Kytril met een zekere mate van voorzichtigheid dient te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis, werd eveneens door de houder van de handelsvergunning opgenomen.

### **Rubriek 4.3 – Contra-indicaties**

Conform het huidige Europese SPC-richtsnoer (september 2009) werd de onderstaande contra-indicatie opgenomen: "overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (een van) de hulpstof(fen)".

In de SPC werd kruisgevoeligheid niet als contra-indicatie voor Kytril opgenomen, maar wel vermeld in de rubriek met waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (rubriek 4.4) van de geharmoniseerde Europese SPC. Dit kwam overeen met de aanbevelingen en de verwoording van het SPC-richtsnoer.

Aangezien er geen onderzoeken zijn uitgevoerd bij zwangere vrouwen, is niet bekend of granisetron wordt uitgescheiden in melk. Daarom ondersteunde het CHMP het feit dat zwangerschap/borstvoeding niet als contra-indicatie werd vermeld in rubriek 4.3 maar als informatie in rubriek 4.6 (Zwangerschap en borstvoeding).

### **Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Aangezien het algemeen bekend is en uit de literatuur naar voren komt dat 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten de darmmotiliteit verminderen, ondersteunde het CHMP het voorstel van de houder van de handelsvergunning dat patiënten met symptomen van subacute darmafsluiting na toediening van Kytril moeten worden gecontroleerd.

Daarnaast ondersteunde het CHMP de voorgestelde vermelding dat voorzichtigheid geboden is bij patiënten met cardiale comorbiditeit of cardiotoxische chemotherapie en/of gelijktijdig aanwezige elektrolytafwijkingen.

Op grond van de theoretische mogelijkheid van kruisgevoeligheid met granisetron, stelde de houder van de handelsvergunning voor een waarschuwing toe te voegen in deze rubriek van de SPC.

### **Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Vorzichtigheid is geboden wanneer medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt, gelijktijdig wordt gebruikt met 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten als Kytril. De verwoording betreffende QT-verlenging en 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten is bestudeerd en goedgekeurd als onderdeel van de artikel 46-procedure, en de goedgekeurde formulering betreffende QTc-verlenging is opgenomen in zowel rubriek 4.5 als in de rubrieken 4.4 en 4.8.

Er zijn aanwijzingen dat leverenzyminductie met fenobarbital bij vrijwilligers leidde tot een toename met ongeveer 25% van de totale plasmaklaring van intraveneus Kytril. Daarom is deze interactie opgenomen in rubriek 4.5.

### **Rubriek 4.6 – Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij zwangere vrouwen en het is niet bekend of Kytril wordt uitgescheiden in melk. Op grond van de overgelegde gegevens concludeerde het CHMP dat de toepassing van Kytril tijdens de zwangerschap beter kan worden vermeden.

### **Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

De voorgestelde SPC-tekst weerspiegelt de aanbevelingen voor rubriek 4.7 in het SPC-richtsnoer.

### **Rubriek 4.8 – Bijwerkingen**

In het ontwikkelingsprogramma werden vier dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd (de onderzoeken 276, 278, 285 en 503). Er vond een gepoolde analyse van de onderzoeken 276 en 278 plaats.

De termen overgevoeligheid (bijv. anafylaxie, galbulten) en obstipatie (verstopping) werden in de voorgestelde SPC opgenomen, aangezien ze in de meeste SPC's aanwezig waren en ook worden

ondersteund door referentieteksten en de CDS. De term 'hoofdpijn' werd opgenomen aangezien dit in de klinische onderzoeken en de literatuur duidelijk wordt beschreven als een zeer vaak voorkomende bijwerking. Daarnaast ondersteunde het CHMP de opname in de SPC van slapeloosheid als bijwerking, aangezien de frequentie in klinisch onderzoek 285 hoger was dan 2 % vergeleken met placebo. De houder van de handelsvergunning stelde eveneens voor 'huiduitslag' als soms voorkomende bijwerking te vermelden. Op basis van alleen de overgevoeligheidsreactie besloot het CHMP dat huiduitslag inderdaad ook vermeld moet worden.

Er was onvoldoende bewijs voor de bijwerkingen agitatie, angstgevoelens, ritmestoornissen, pijn op de borst, coma, duizeligheid, dysgeusie, hypotensie/hypertensie, syncope en/of sufheid/slaperigheid, anorexie, misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, vermoeidheid en zwakte/asthenie, griepachtige verschijnselen, oedeem en pijn bij patiënten die werden behandeld met Kytril. Daarom stemde het CHMP in met het niet vermelden ervan in de SPC.

De verwoording in de SPC betreffende QT-verlenging is via de artikel 46-procedure goedgekeurd als: "Evenals met andere 5-HT3-antagonisten zijn er met Kytril ecg-veranderingen gemeld, waaronder QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5)." Het CHMP ondersteunde het voorstel van de houder van de handelsvergunning om QT-verlengingen onder te brengen bij de beschrijving van specifieke bijwerkingen, omdat de waargenomen ecg-veranderingen – waaronder de QT-verlenging – gering waren en in het algemeen zonder klinische betekenis. Ze kunnen echter potentieel significant worden bij subpopulaties met een verhoogd risico zoals patiënten met cardiale comorbiditeit, patiënten die worden behandeld met cardiotoxische chemotherapie of patiënten met bijkomende elektrolytafwijkingen zoals beschreven in rubriek 4.4.

De gezamenlijke periodieke veiligheidsupdate (PSUR) over de periode 19 februari 2006–19 december 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) verwijst naar een geval met een extrapiramidale reactie na toediening van granisetron. PSUR 1028611 vermeldt daarnaast bijzonderheden over een episode van dystonie na toediening van granisetron. In reactie op de lijst met openstaande vraagstukken besprak de houder van de handelsvergunning de eigen veiligheidsgegevens, evenals gegevens uit gepubliceerde onderzoeken en bekende databanken; er werd besloten extrapiramidale reacties op te nemen als bijwerking in rubriek 4.8 van de SPC. Gezien het gebrek aan gegevens voor dystonie was het CHMP het ermee eens dat de houder van de handelsvergunning deze bijwerking op dit moment niet in de voorgestelde SPC opneemt.

Na verdere bespreking binnen het CHMP werden diarree (vaak gemelde bijwerking in de gepoolde onderzoeken 276 en 278 en in de geïntegreerde samenvatting van de veiligheid) en verhogingen van levertransaminasen (vermeld in de CDS) eveneens opgenomen als bijwerkingen.

#### **Rubriek 4.9 – Overdosering**

Het voorstel van de houder van de handelsvergunning om geen hypothetische verschijnselen op te nemen die in een klein aantal van de SPC's vermeld stonden, maar om de formulering uit de CDS aan te houden, werd door het CHMP aanvaard.

#### **Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen**

Hoewel er sprake was van enkele verschillen in de verwoording, zijn er geen grote afwijkingen in deze rubriek. De klinische gegevens zijn niet als voldoende substantieel beoordeeld om de toepassing van Kytril tegen RINV of PONV bij pediatrische patiënten te ondersteunen.

#### **Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen**

Het CHMP achtte de door de houder van de handelsvergunning voorgestelde formulering in rubriek 5.2 aanvaardbaar met de toevoeging dat de farmacokinetiek bij orale toediening lineair is tot 2,5 maal de aanbevolen dosis bij volwassenen en dat er geen duidelijke correlatie was tussen de plasmaconcentratie en de anti-emetische werkzaamheid van de stof voor zowel de tabletvorm als de vorm van de oplossing voor injectie.

De farmacokinetiek bij pediatrische patiënten bij intraveneuze toediening werd onderzocht, en gemeld werd dat deze overeenkomt met die van volwassen patiënten. Gezien de weinige klinische proeven die bij kinderen werden uitgevoerd, besloot het CHMP dat het niet nodig was een leeftijdsgroep te vermelden.

### **Rubriek 5.3 – Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Op verzoek van het CHMP legde de houder van de handelsvergunning nogmaals de reproductiegegevens over, evenals een geactualiseerd niet-klinisch overzicht. Uit een aantal in-vitro- en in-vivo-onderzoeken bleek geen genotoxisch effect van Kytril op zoogdiercellen. Implicaties dat Kytril mogelijk kanker bij de mens veroorzaakt worden op dit moment als ongegrond beoordeeld.

De opmerkingen van het CHMP in aanmerking nemend, heeft de houder van de handelsvergunning de verwoording van rubriek 5.3 gewijzigd, rekening houdend met de veiligheidsmarges op grond van de mg/kg-basis en van de juiste onderzoeksduur.

### ***Redenen voor wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter***

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvatting van de productenkenmerken, de etikettering en de bijsluiter tot doel had;
- de door de houders van de handelsvergunning voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter werden beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP,

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Kytril en verwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.