

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA
PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Kytril i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I)

Granisetron, składnik czynny preparatu Kytril, jest wysoko wybiórczym antagonistą receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT₃), wywierającym silne działanie przeciwwymiotne.

W Europie preparat Kytril został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu we Francji w drodze procedury krajowej w dniu 12 kwietnia 1991 r. Następnie uzyskano zatwierdzenie na szczeblach krajowych w wielu państwach UE.

W Europie preparat ten jest dostępny w postaci tabletek powlekanych (1 mg i 2 mg) i roztworów do wstrzykiwań (1 mg/ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml i 3 mg/5 ml). Nie wszystkie moce muszą być zarejestrowane w każdym państwie członkowskim UE.

Ponieważ z powodu odmiennych decyzji podjętych przez państwa członkowskie preparat Kytril (granisetron) został włączony do listy produktów podlegających harmonizacji ChPL ustalonej przez CMD(h), zgodnie z art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami Komisja Europejska powiadomiła Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej na mocy art. 30 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy charakterystykami produktu leczniczego (ChPL) zatwierdzonymi na szczeblach krajowych, i tym samym ujednoczenia różniących się ChPL na obszarze UE.

Większość pacjentów poddanych chemioterapii i radioterapii doświadcza nudności i wymiotów, które można sklasyfikować w następujący sposób:

- o ostrym początku; występujące w ciągu 24 godzin po pierwszym podaniu chemioterapii lub radioterapii
- o opóźnionym początku; występujące po 24 h lub po wielu dniach po zastosowaniu chemioterapii lub radioterapii

Nudności i wymioty pooperacyjne (ang. postoperative nausea and vomiting, PONV) są definiowane jako nudności i/lub wymioty występujące w ciągu 24 godzin od zabiegu operacyjnego.

Poniżej omówiono proces harmonizacji obecnie istniejących ChPL w odniesieniu do punktów dotyczących kwestii klinicznych dla preparatu Kytril w tabletkach powlekanych i roztworach do wstrzykiwań.

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

CHMP zaakceptował wskazanie w leczeniu i zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) oraz nudnościom i wymiotom wywołanym radioterapią (ang. radiotherapy-induced nausea and vomiting, RINV) o ostrym początku dla obu postaci preparatu – tabletek i roztworów do wstrzykiwań.

Dalsze dowody przedstawione przez podmiot odpowiedzialny potwierdzają stosowanie granisetronu tylko w zapobieganiu CINV i RINV o opóźnionym początku, ale nie w leczeniu CINV i RINV o opóźnionym początku dla obu postaci preparatu.

Na podstawie przedstawionych dowodów stosowanie preparatu Kytril w leczeniu PONV zostało ograniczone do postaci roztworu do wstrzykiwań. Nie zaleca się doustnego stosowania granisetronu w leczeniu PONV.

Biorąc pod uwagę zalecenia CHMP i propozycje podmiotu odpowiedzialnego, uzgodniono następujące sformułowanie wskazań do stosowania u osób dorosłych dla następujących postaci farmaceutycznych – tabletek i roztworu do wstrzykiwań:

Tabletki:

„Produkt Kytril w tabletkach powlekanych jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów o ostrym początku związanych z chemioterapią i radioterapią.

Produkt Kytril w tabletkach powlekanych jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom o opóźnionym początku związanym z chemioterapią i radioterapią”.

Roztwór do wstrzykiwań:

„Produkt Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w zapobieganiu i leczeniu

- nudności i wymiotów o ostrym początku związanych z chemioterapią i radioterapią;*
- nudności i wymiotów pooperacyjnych.*

Produkt Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią i radioterapią o opóźnionym początku”.

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności tabletek Kytril u dzieci i brak jest dostępnych danych.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował także stosowanie preparaty Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań u dzieci w wieku 2 lat i starszych w zapobieganiu i leczeniu CINV o ostrym początku, co zostało zaakceptowane przez CHMP.

W badaniach klinicznych nie oceniono preparatu w leczeniu CINV o opóźnionym początku. Na podstawie dostępnych danych CHMP nie zatwierdził wskazania do stosowania preparatu Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań w leczeniu i zapobieganiu CINV o opóźnionym początku.

W ChPL nie zaleca się podawania produktu Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań dzieciom w leczeniu RINV i PONV.

Dlatego CHMP uzgodnił następujące wskazanie do stosowania u dzieci tylko dla postaci roztworu do wstrzykiwań preparatu Kytril:

„Produkt Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów o ostrym początku wywołanych chemioterapią”.

Punkt 4.2 – Dawkowanie i sposób podawania

CHMP zatwierdził ujednolicony tekst zaproponowany przez podmiot odpowiedzialny zarówno dla tabletek jak i dla roztworu do wstrzykiwań.

Po ocenie dostępnych danych podmiot odpowiedzialny uznał, że nie należy zalecać doustnego stosowania preparatu Kytril w leczeniu PONV, co zyskało poparcie CHMP. Na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny CHMP zaakceptował domięśniową drogę podania.

Brak jest dostatecznego doświadczenia klinicznego, aby zalecić podawanie preparatu Kytril w postaci tabletek dzieciom w leczeniu CINV, RINV i PONV.

Jednak zgodnie z ustaleniami CHMP dzieciom w wieku powyżej 2 lat zaleca się podawanie preparatu Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań jedynie w zapobieganiu i leczeniu CINV o ostrym początku. Brak jest wystarczających dowodów klinicznych, aby zalecić podawanie preparatu Kytril w postaci roztworu do wstrzykiwań dzieciom w zapobieganiu i leczeniu RINV i PONV.

Podmiot odpowiedzialny zamieścił także zalecenie CHMP dotyczące konieczności zachowania odpowiedniej ostrożności podczas stosowania preparatu Kytril u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Punkt 4.3 – Przeciwwskazania

Zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi europejskimi dotyczącymi ChPL (z września 2009 r.) zamieszczono następujące przeciwwskazanie: „Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą”.

W ChPL nie zamieszczono nadwrażliwości krzyżowej jako przeciwwskazania do stosowania produktu Kytril, ale zamiast tego zamieszczono odpowiednie twierdzenie w punkcie dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności (punkt 4.4) ujednoliconej europejskiej ChPL. Jest to zgodne z zaleceniami i sformułowaniami wytycznych dotyczących ChPL.

Ponieważ nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w ciąży, nie wiadomo, czy granisetron przenika do mleka ludzkiego. Dlatego CHMP przyjął, że ciąża i okres karmienia piersią nie będą przeciwwskazaniem w punkcie 4.3, lecz będą stanowiły informację zamieszczoną w punkcie 4.6 (Ciąża i laktacja).

Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ wiadomo, że antagoniści 5-HT₃ zwalniają motorykę jelit, co znajduje odzwierciedlenie w piśmiennictwie, CHMP przychylił się do propozycji podmiotu odpowiedzialnego, aby monitorować pacjentów z objawami podostrej niedrożności jelit po podaniu preparatu Kytril.

CHMP przyjął także propozycję, że należy zachować ostrożność u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami serca lub poddanych chemioterapii kardiotoksycznej i/lub ze współistniejącymi zaburzeniami elektrolitowymi.

Na podstawie teoretycznej możliwości występowania nadwrażliwości krzyżowej z granisetronem podmiot odpowiedzialny zaproponował zamieszczenie sformułowania ostrzegawczego w tym punkcie ChPL.

Punkt 4.5 – Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków, co do których wiadomo, że wydłużają odstępek QT jednocześnie z antagonistami 5-HT₃ takimi jak Kytril. Sformułowanie dotyczące wpływu antagonistów 5-HT₃ na wydłużenie odstępu QT zostało ocenione i zatwierdzone w ramach procedury na mocy art. 46 i zatwierdzone sformułowanie dotyczące wydłużenia odstępu QTc zostało zamieszczone w punkcie 4.5 oraz w punktach 4.4 i 4.8.

Dane z badań z udziałem ochotników wskazują, że pobudzenie enzymów wątrobowych przez fenobarbital prowadzi do wzrostu całkowitego klirensu w osoczu dożylnie podanego preparatu Kytril o około 25%. Dlatego ta interakcja została wymieniona w punkcie 4.5.

Punkt 4.6 – Ciąża i laktacja

Nie przeprowadzono badań u kobiet w ciąży i nie wiadomo, czy preparat Kytril przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie przedstawionych danych CHMP uznał, że najlepiej jest unikać stosowania preparatu Kytril w okresie ciąży.

Punkt 4.7 – Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Proponowana treść ChPL odzwierciedla zalecenia europejskich wytycznych dotyczących ChPL w odniesieniu do punktu 4.7.

Punkt 4.8 – Działania niepożądane

W programie rozwoju produktu przeprowadzono cztery badania kliniczne metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną placebo (badania 276, 278, 285 i 503). Przeprowadzono analizę zbiorczą badań 276 i 278.

Do proponowanej ChPL wprowadzono terminy „nadwrażliwość” (np. reakcja anafilaktyczne, pokrzywka) i „zaparcia”, ponieważ były one obecne w większości ChPL i znajdują potwierdzenie w artykułach referencyjnych oraz w dokumentacji CDS. Zamieszczono termin „ból głowy”, ponieważ jest wyraźnie opisany w badaniach klinicznych i piśmiennictwie jako bardzo często występujące działanie niepożądane. CHMP przyjął także, iż w ChPL jako działanie niepożądane należy zamieścić „bezsenność”, ponieważ występuje ona z częstością większą niż 2% w porównaniu z placebo w badaniu klinicznym 285. Podmiot odpowiedzialny zaproponował także zamieszczenie „wysypki” jako polekowego działania niepożądanego o częstości występowania „niezbyt często”. CHMP uznał także, iż należy zamieścić informację o wysypce na podstawie samej reakcji nadwrażliwości.

Dokumentacja dotycząca działań niepożądanych takich jak pobudzenie, zaburzenia lękowe, zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej, śpiączka, zawroty głowy, zaburzenia smaku, niedociśnienie/nadciśnienie, omdlenia i/lub senność, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, zmęczenie i osłabienie/słabość/uczucie zmęczenia, objawy grypopodobne, obrzęk i ból u pacjentów leczonych preparatem Kytril, była niewystarczająca, dlatego też CHMP zgodził się na usunięcie tych terminów z ChPL.

Sformułowanie w ChPL dotyczące wydłużenia odstępu QT zostało uzgodnione w ramach procedury na mocy art. 46 w następującym brzmieniu: „Tak samo jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, podczas stosowania preparatu Kytril zgłaszano zmiany w zapisie EKG takie jak wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)”. CHMP poparł propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby wydłużenie QT zamieścić w opisie wybranych działań niepożądanych, ponieważ obserwowane zmiany w zapisie EKG takie jak wydłużenie odstępu QT były pomniejsze i zasadniczo nie miały znaczenia klinicznego. Jednakże mogą one potencjalnie stać się istotne w populacjach o zwiększonym ryzyku takich jak pacjenci ze współistniejącymi chorobami serca, pacjenci poddani chemioterapii kardiotoksycznej lub pacjenci ze współistniejącymi zaburzeniami elektrolitowymi, co opisano w punkcie 4.4.

Wspólny raport PSUR z okresu od 19 lutego 2006 r. do 19 grudnia 2008 r. (SK/H/PSUR/0004/001) dotyczy opisu przypadku reakcji pozapiramidowej po podaniu granisetronu. W raporcie PSUR 1028611 opisano także epizod dystonii po granisetronie. W odpowiedzi na listę nierozwiązanych problemów podmiot odpowiedzialny omówił własne dane dotyczące bezpieczeństwa oraz dane z opublikowanych badań i dobrze znanych baz danych i ustalono, że reakcje pozapiramidowe zostaną zamieszczone jako działanie niepożądane w punkcie 4.8. Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących dystonii, CHMP zgodził się z podmiotem odpowiedzialnym, aby obecnie nie zamieszczać tego działania niepożądanego w proponowanej ChPL.

Ponadto po dalszych dyskusjach CHMP jako działania niepożądane zamieszczono także biegunkę (często zgłaszane działanie niepożądane w zebranych badaniach 276 i 278 i w zintegrowanym podsumowaniu dotyczącym bezpieczeństwa) i zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych (obserwowane w CDS).

Punkt 4.9 – Przedawkowanie

CHMP zaakceptował propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby nie zamieszczać hipotetycznych objawów wymienionych w mniejszości ChPL, lecz aby utrzymać zgodność ze sformułowaniem przedstawionym w dokumentacji CDS.

Punkt 5.1 – Właściwości farmakodynamiczne

Choć istnieją pewne różnice sformułowań, w tym punkcie nie stwierdzono znacznych rozbieżności. Uznano, że dane kliniczne są niedostateczne, aby poprzeć stosowanie preparatu Kytril w leczeniu RINV i PONV u dzieci.

Punkt 5.2 – Właściwości farmakokinetyczne

CHMP uznał, że można zaakceptować sformułowanie punktu 5.2 zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny po dodaniu informacji, że właściwości farmakokinetyczne po podaniu doustnym są liniowe do dawki 2,5-krotnie wyższej niż dawka zalecana u osób dorosłych, oraz że stężenie osoczkowe nie ma jednoznacznego związku ze skutecznością przeciwwymiotną substancji, zarówno w przypadku tabletek jak i roztworu do wstrzykiwań.

Zbadano właściwości farmakokinetyczne u dzieci po podaniu dożylnym i stwierdzono, że są one podobne jak w populacji osób dorosłych. Po uwzględnieniu kilku badań z udziałem dzieci CHMP uznał, że nie ma potrzeby podawania zakresu wieku.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na wniosek CHMP podmiot odpowiedzialny przedstawił raz jeszcze dane dotyczące rozrodczości i uaktualniony przegląd badań nieklinicznych. W wielu badaniach in vitro i in vivo nie wykazano, by preparat Kytril miał wpływ genotoksyczny na komórki ssaków. Sugestie, jakoby preparat Kytril mógł prowadzić do rozwoju złośliwego procesu nowotworowego u ludzi są obecnie uznane za bezpodstawne.

Biorąc pod uwagę komentarze CHMP, podmiot odpowiedzialny zmienił sformułowanie punktu 5.3 z uwzględnieniem granic bezpieczeństwa w mg/kg i odpowiednich okresów trwania badań.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że:

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta,
- charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie,

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Kytril i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I).