

## **PRÍLOHA II**

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNE  
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ OBALU  
A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ  
EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

## **Vedecké závery**

### ***Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Kytril a súvisiace názvy (pozri prílohu I)***

Granisetron, účinná látka lieku Kytril, je vysoko selektívny antagonist receptorov 5-hydroxytryptamínu (5-HT<sub>3</sub>) a má silný antiemetický účinok.

Kytril bol povolený v Európe najprv vo Francúzsku 12. apríla 1991 na základe vnútroštátneho postupu. Potom nasledovalo povolenie na vnútroštátnej úrovni vo väčšine krajín EÚ.

V Európe je liek dostupný vo forme filmom obalených tabliet (1 mg a 2 mg) a injekčného roztoku (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml a 3 mg/5 ml). Nie všetky sily lieku musia byť registrované vo všetkých členských štátoch EÚ.

Keďže Kytril (granisetron) bol zaradený do zoznamu liekov na harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, ktorú navrhla koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky [CMD(h)] podľa článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, v dôsledku odlišných vnútroštátnych rozhodnutí, ktoré uskutočnili členské štáty, Európska komisia informovala Európsku agentúru pre lieky o oficiálnom predložení podnetu podľa článku 30 ods. 2 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, aby sa vyriešili nezhody medzi súhrnmi charakteristických vlastností lieku schválenými na vnútroštátnej úrovni a aby sa harmonizovali odlišné súhrny charakteristických vlastností lieku v celej EÚ.

V prípade väčšiny pacientov podstupujúcich chemoterapiu a rádioterapiu sa objavuje nauzea a vracanie, ktoré sa môžu klasifikovať ako:

- akútny nástup; vyskytuje sa do 24 hodín po začiatku podávania chemoterapie alebo rádioterapie,
- oneskorený nástup; vyskytuje sa v intervale od 24 hodín do niekoľkých dní po podaní chemoterapie alebo rádioterapie.

Pooperačná nauzea a vracanie (PONV) sú definované ako nauzea a/alebo vracanie vyskytujúce sa do 24 hodín po operácii.

V nasledujúcej časti sa rozoberá harmonizácia existujúcich súhrnov charakteristických vlastností lieku týkajúca sa klinických častí pre liek Kytril filmom obalené tablety a injekčné roztoky:

#### **Časť 4.1 – Terapeutické indikácie**

Výbor CHMP schválil liečbu a prevenciu akútnej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie a rádioterapie pre obidve formy – tablety a injekčný roztok.

Ďalší dôkaz, ktorý predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, podporuje použitie obidvoch foriem granisetronu len pri prevencii oneskorenej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie a rádioterapie a nie pri liečbe oneskorenej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie a rádioterapie.

Na základe predložených dôkazov sa použitie Kytrilu v prípade pooperačnej nauzey a vracania obmedzilo len na injekčný roztok. Perorálne použitie granisetronu v prípade pooperačnej nauzey a vracania sa neodporúča.

Vzhľadom na odporúčanie výboru CHMP a návrhy držiteľa povolenia na uvedenie na trh bolo schválené toto znenie pre indikáciu v prípade dospelých pre tieto liekové formy - tablety a injekčný roztok:

#### **Tablety:**

*„Liek Kytril filmom obalené tablety je indikovaný v prípade dospelých na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a vracania spojených s chemoterapiou a rádioterapiou.*

*Liek Kytril filmom obalené tablety je indikovaný v prípade dospelých na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania spojených s chemoterapiou a rádioterapiou."*

*Injekčný roztok:*

*„Liek Kytril injekčný roztok je indikovaný v prípade dospelých na prevenciu a liečbu*

*- akútnej nauzey a vracania spojených s chemoterapiou a rádioterapiou,*

*- pooperačnej nauzey a vracania.*

Liek Kytril injekčný roztok je indikovaný na prevenciu oneskorenej nauzey a vracania spojených s chemoterapiou a rádioterapiou."

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť lieku Kytril tablety v prípade detí ešte neboli stanovené a nie sú dostupné žiadne údaje.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol používať liek Kytril injekčný roztok v prípade detí od 2 rokov aj na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie, s čím výbor CHMP súhlasil.

Liečba oneskorenej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie sa neskúmala v klinických skúšaníach. Výbor CHMP na základe dostupných údajov neschválil indikáciu lieku Kytril injekčný roztok na liečbu a prevenciu oneskorenej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie.

Podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku sa neodporúča podávať Kytril injekčný roztok pre deti v prípade nauzey a vracania v dôsledku rádioterapie a pooperačnej nauzey a vracania.

Výbor CHMP preto schválil túto pediatrickú indikáciu len pre Kytril injekčný roztok:

*„Liek Kytril injekčný roztok je indikovaný v prípade detí od 2 rokov na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a vracania spojených s chemoterapiou."*

#### **Časť 4.2 – Dávkovanie a spôsob podávania**

Výbor CHMP prijal harmonizovaný text pre tablety aj injekčný roztok, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh po preskúmaní dostupných údajov dospel k záveru, že perorálne použitie lieku Kytril v prípade pooperačnej nauzey a vracania sa nemá odporúčať, čo výbor CHMP podporil. Na základe údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP nepovažoval cestu podania do svalu na prijateľnú.

Na odporúčenie podávania lieku Kytril tablety deťom v prípade nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie a rádioterapie alebo pooperačnej nauzey a vracania nie sú dostatočné klinické skúsenosti.

Ako však schválil výbor CHMP, podávanie lieku Kytril injekčný roztok sa odporúča v prípade detí od 2 rokov len na prevenciu a liečbu akútnej nauzey a vracania v dôsledku chemoterapie. Na odporúčenie podania lieku Kytril injekčný roztok deťom na prevenciu a liečbu nauzey a vracania v dôsledku rádioterapie a pooperačnej nauzey a vracania nie sú dostatočné klinické dôkazy.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol tiež odporúčanie výboru CHMP, že Kytril sa má v prípade pacientov s poškodením funkcie pečene používať s opatrnosťou.

#### **Časť 4.3 – Kontraindikácie**

Podľa súčasného európskeho usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku (zo septembra 2009) bola začlenená táto kontraindikácia: „precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok."

V súhrne charakteristických vlastností lieku sa neuvádzajú reakcie skríženej citlivosti ako kontraindikácia pre Kytril, ale príslušné znenie sa uvádza v časti týkajúcej sa upozornení a opatrení pri používaní (časť 4.4) v európskom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku. To sa zhoduje s odporúčaniami a znením usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku.

Keďže sa neuskutočnili žiadne štúdie na gravidných ženách, nie je známe, či sa granisetron vylučuje do materského mlieka. Výbor CHMP preto súhlasil s tým, aby v časti 4.3 nebola uvedená gravidita/laktácia ako kontraindikácia, ale aby sa to uviedlo ako informácia v časti 4.6 (gravidita a laktácia).

#### **Časť 4.4 – Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže je dobre známe, že antagonisti 5-HT<sub>3</sub> znižujú peristaltiku čriev, ako sa uvádza v odbornej literatúre, výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že pacienti s príznakmi subakútnej obštrukcie čriev sa majú po podaní lieku Kytril sledovať.

Výbor CHMP schválil tiež návrh, že v prípade pacientov s kardiologickými komorbiditami alebo kardiotoxickou chemoterapiou a/alebo súbežnými abnormalitami elektrolytov je potrebná opatrnosť.

Na základe teoretickej možnosti reakcií skríženej citlivosti pri použití granisetronu držitelia povolenia na uvedenie na trh navrhol, aby sa v tejto časti súhrnu charakteristických vlastností lieku uviedlo upozornenie.

#### **Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie**

Pri podávaní lieku, o ktorom je známe, že predlžuje interval QT, súbežne s antagonistami 5-HT<sub>3</sub>, ako je Kytril, je potrebná opatrnosť. Znenie týkajúce sa liekov predlžujúcich interval QT a antagonistov 5-HT<sub>3</sub> bolo revidované a schválené v rámci konania podľa článku 46 a schválené znenie týkajúce sa predĺženia intervalu QTc sa uviedlo v časti 4.5 a v častiach 4.4 a 4.8.

Existuje dôkaz, že indukcia pečňových enzýmov fenobarbitalom v prípade dobrovoľníkov viedla k zvýšeniu celkového plazmatického klírensu vnútrožilového Kytrilu približne o 25 %. Táto interakcia sa preto uvádza v časti 4.5.

#### **Časť 4.6 – Gravidita a laktácia**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na gravidných ženách a nie je známe, či sa Kytril vylučuje do materského mlieka. Výbor CHMP na základe predložených údajov súhlasil s tým, že Kytril by sa počas gravidity nemal používať.

#### **Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Navrhnutý text v súhrne charakteristických vlastností lieku odzrkadľuje podľa európskeho usmernenia pre súhrn charakteristických vlastností lieku odporúčania týkajúce sa časti 4.7.

#### **Časť 4.8 – Nežiaduce účinky**

V rámci vývojového programu sa uskutočnili štyri dvojito zašifrované, randomizované klinické štúdie kontrolované placebom (štúdia 276, 278, 285 a 503). Uskutočnila sa tiež spoločná analýza pre štúdiu 276 a 278.

V navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku sú uvedené výrazy precitlivenosť (napr. anafylaxia, urtikária) a zápcha, pretože sa uvádzajú vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku a podporujú ich aj referenčné texty a základná tabuľka s údajmi. Uviedol sa výraz „bolesť hlavy“, pretože je jasne opísaný v klinických štúdiách a literatúre ako veľmi častá nežiaduca udalosť. Výbor CHMP tiež súhlasil s tým, že insomnia sa má uvádzať v súhrne charakteristických vlastností lieku ako nežiaduca udalosť, pretože v klinickej štúdii 285 sa vyskytovala vo vyššej frekvencii ako 2 % v porovnaní s placebom. Držitelia povolenia na uvedenie na trh tiež navrhol, aby sa „vyrážka“ uvádzala ako nežiaduci účinok lieku s frekvenciou „menej častá“. Výhradne na základe reakcie z precitlivenosti výbor CHMP súhlasil s tým, aby sa uviedla aj vyrážka.

Pre nežiaduce udalosti nepokoj, úzkosť, arytmie, bolesť na hrudníku, kómu, závraty, dysgeuziu, hypotenziu/hypertenziu, synkopu a/alebo ospalosť/somnolenciu, anorexiu, nauzeu, vracanie, abdominálnu bolesť, horúčku, únavu a slabosť/asténiu/únavu, príznaky podobné chrípke, edém a bolesť v prípade pacientov liečených liekom Kytril neboli predložené dostatočné dôkazy, a preto výbor CHMP súhlasil s tým, že tieto výrazy by sa mali vylúčiť zo súhrnu charakteristických vlastností lieku.

V rámci konania podľa článku 46 bolo schválené toto znenie v súhrne charakteristických vlastností lieku týkajúce sa predĺženia intervalu QT: „Pri použití lieku Kytril boli hlásené zmeny EKG vrátane predĺženia intervalu QT, podobne ako v prípade iných antagonistov 5-HT<sub>3</sub> (pozri časť 4.4 a 4.5).“ Výbor CHMP schválil návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby sa predĺženie intervalu QT uviedlo v rámci vybraných nežiaducich udalostí, pretože pozorované zmeny EKG vrátane predĺženia intervalu QT boli nepatrné a zvyčajne nemali žiadny klinický význam. Tieto účinky sa však môžu stať významné v prípade podskupín pacientov so zvýšeným rizikom, ako sú napríklad pacienti s kardiologickými komorbiditami, pacienti užívajúci kardiotoxickú chemoterapiu alebo pacienti, ktorí majú súbežné abnormality elektrolytov, ako sa opisuje v časti 4.4.

Spoločná správa PSUR za obdobie od 19. februára 2006 do 19. decembra 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) sa vzťahuje na prípadové hlásenie extrapyramídovej reakcie po podaní granisetronu. V správe PSUR 1028611 sa tiež uvádzajú podrobné informácie o epizóde dystónie po podaní granisetronu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v reakcii na zoznam nevyriešených otázok diskutoval o svojich údajoch týkajúcich sa bezpečnosti a o údajoch v publikovaných štúdiách a všeobecne známych databázach a dospelo sa k zhode, že extrapyramídové reakcie by sa mali uviesť ako nežiaduca udalosť v časti 4.8 v súhrne charakteristických vlastností lieku. Vzhľadom na neprítomnosť údajov o dystónii výbor CHMP súhlasil s držiteľom povolenia na uvedenie na trh, aby sa v súčasnosti neuvádzal tento nežiaduci účinok v navrhovanom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Na základe ďalšej diskusie v rámci výboru CHMP sa ako nežiaduca reakcia uviedla aj hnačka (často hlásená nežiaduca udalosť v spoločných štúdiách 276 a 278 a v integrovanom súhrne bezpečnosti) a zvýšená hladina pečeňových transamináz (pozorovaná v základnej tabuľke s údajmi).

#### **Časť 4.9 – Predávkovanie**

Výbor CHMP prijal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby sa neuvádzali hypotetické príznaky uvedené v malej časti súhrnov charakteristických vlastností lieku, ale aby boli v súlade so znením uvedeným v základnej tabuľke s údajmi.

#### **Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti**

Hoci sú v znení určité rozdiely, v tejto časti nie sú závažné nezhody. Klinické údaje sa nepovažovali za dostatočne presvedčivé na podporu použitia lieku Kytril pri nauzei a vracaní v dôsledku rádioterapie alebo pooperačnej nauzei a vracaní v prípade pediatrických pacientov.

#### **Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti**

Výbor CHMP považoval znenie v časti 5.2, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, za prijateľné s pridaním výroku, že farmakokinetika perorálneho podania je lineárna, až 2,5-násobná v porovnaní s odporúčanou dávkou pre dospelých, a tiež, že plazmatická koncentrácia nie je v jednoznačnom vzájomnom vzťahu s antiemetickým účinkom látky v tabletoch a v injekčnom roztoku.

Preskúmala sa farmakokinetika v prípade pediatrickej populácie pri vnútrožilovom podaní a bolo hlásené, že je podobná ako v prípade dospelých pacientov. Pokiaľ ide o niekoľko klinických skúšaní, ktorých sa zúčastnili deti, výbor CHMP súhlasil s tým, že vekový rozsah sa nemusí uvádzať.

### **Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti**

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh na požiadanie výboru CHMP opäť predložil reprodukčné údaje a aktualizovaný neklinický prehľad. V niektorých štúdiách in vitro a in vivo sa nepreukázalo, že Kytril má genotoxický účinok na cicavčie bunky. Tvrdenie, že Kytril môže zapríčiniť v prípade ľudí rakovinu, sa v súčasnosti považuje za neodôvodnené.

Vzhľadom na poznámky výboru CHMP držiteľ povolenia na uvedenie na trh zmenil a doplnil znenie v časti 5.3 tak, aby sa zohľadnili hranice bezpečnosti na základe mg/kg a trvanie príslušných štúdií.

### ***Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov***

Keďže

- dôvodom predloženia podnetu bola harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, sa posudzovali na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil zmeny a doplnenia v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov, ktoré sa v tejto súvislosti vypracovali, sa uvádzajú v prílohe III pre liek Kytril a súvisiace názvy (pozri prílohu I).