

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

## Conclusiones científicas

### ***Resumen general de la evaluación científica de Kytril y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)***

El principio activo de Kytril es el granisetron, un antagonista muy selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>) que muestra una potente actividad antiemética.

Kytril fue aprobado en Europa por primera vez en Francia, mediante el procedimiento nacional, el 12 de abril de 1991. Posteriormente fue aprobado también mediante procedimientos nacionales en la mayoría de los países de la UE.

En Europa el producto se presenta en comprimidos recubiertos con película (1 mg y 2 mg) y soluciones inyectables (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml y 3 mg/5 ml). Es posible que no estén disponibles todas las dosis en todos los Estados miembros de la UE.

Kytril (granisetron) figuraba en la lista de productos afectados por una armonización del RCP elaborada por el CMD(h), de conformidad con el apartado 2 del artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, a causa de las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros, por lo que la Comisión Europea notificó a la Agencia Europea de Medicamentos una solicitud oficial de arbitraje, de conformidad con el artículo 30, apartado 2, de la Directiva 2001/83/CE modificada, con el fin de resolver las divergencias entre los resúmenes de las características del producto (RCP) autorizados en cada país y armonizar así sus RCP divergentes en toda la UE.

La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia presentan náuseas y vómitos, que pueden clasificarse como:

- De inicio agudo: aparecen en las 24 horas siguientes a la administración inicial de quimioterapia o radioterapia;
- De inicio diferido: aparecen entre 24 horas y varios días después de la administración de quimioterapia o radioterapia.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO): aparecen en las 24 horas siguientes a una intervención quirúrgica.

A continuación se justifica la armonización de las secciones clínicas del RCP para Kytril comprimidos recubiertos con película y solución inyectable.

#### **Sección 4.1 – Indicaciones terapéuticas**

El CHMP aprobó la indicación de tratamiento y prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) y de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR) para ambas formulaciones: comprimidos y solución inyectable.

Los datos adicionales presentados por el TAC justifican el uso de las dos formulaciones de granisetron solo para la prevención de NVIQ y NVIR de inicio diferido, pero no para su tratamiento.

Tras analizar los datos aportados, se restringió la indicación de NVPO a Kytril en la formulación de solución inyectable. No se recomienda el uso de granisetron por vía oral en NVPO. Teniendo en cuenta la recomendación del CHMP y las propuestas del TAC, se aprobó el texto siguiente para las indicaciones en adultos de Kytril en las formas farmacéuticas de comprimidos y solución inyectable: Comprimidos:

*«Kytril comprimidos recubiertos con película está indicado en adultos para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos agudos asociados a quimioterapia y radioterapia.»*

*«Kytril comprimidos recubiertos con película está indicado en adultos para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos diferidos asociados a quimioterapia y radioterapia.» Solución inyectable: «Kytril solución inyectable está indicado en adultos para la prevención y el tratamiento de*

- náuseas y vómitos agudos asociados a quimioterapia y radioterapia.
- náuseas y vómitos postoperatorios.

Kytril solución inyectable está indicado para la prevención de náuseas y vómitos diferidos asociados a quimioterapia y radioterapia.»

#### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Kytril comprimidos en pacientes pediátricos, ni se dispone de datos al respecto.

El TAC propuso también el uso de Kytril solución inyectable en pacientes pediátricos de 2 o más años de edad para la prevención y el tratamiento de NVIQ agudos, propuesta que fue aceptada por el CHMP.

No se ha investigado el tratamiento de NVIQ diferidos en ensayos clínicos. Tras considerar los datos disponibles, el CHMP no aprobó la indicación de Kytril solución inyectable para el tratamiento y la prevención de NVIQ diferidos.

En el RCP no se recomienda la administración de Kytril solución inyectable para uso pediátrico en NVIR ni en NVPO.

Por consiguiente, el CHMP aprobó la siguiente indicación pediátrica, únicamente para Kytril solución inyectable:

*«Kytril solución inyectable está indicado en pacientes pediátricos de 2 o más años de edad para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos agudos asociados a quimioterapia.»*

#### **Sección 4.2 – Posología y forma de administración**

El CHMP aceptó el texto armonizado propuesto por el TAC tanto para los comprimidos como para la solución inyectable.

Tras analizar los datos disponibles, el TAC concluyó que no debía recomendarse el uso de Kytril por vía oral en NVPO, conclusión que fue aceptada por el CHMP. Tras examinar los datos presentados por el TAC, el CHMP consideró que la administración por vía intramuscular no era aceptable.

No existe suficiente experiencia clínica para recomendar la administración de Kytril comprimidos a pacientes pediátricos con NVIQ, NVIR y NVPO.

No obstante, el CHMP consideró que podía recomendarse la administración de Kytril solución inyectable en pacientes pediátricos de 2 o más años de edad únicamente para la prevención y el tratamiento de NVIQ agudos. No existen datos clínicos suficientes para recomendar la administración de Kytril solución inyectable en pacientes pediátricos para la prevención y el tratamiento de NVIR y NVPO.

El TAC incluyó también la recomendación del CHMP de administrar Kytril con cierta cautela a pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Sección 4.3 – Contraindicaciones**

De conformidad con la actual directriz europea relativa al RCP (septiembre de 2009), se incluyó la siguiente contraindicación: «Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes».

En el RCP no se mencionan las reacciones de sensibilidad cruzada como contraindicaciones para Kytril, pero en cambio sí se incluye texto adecuado en la sección de advertencias y precauciones

(sección 4.4) del RCP armonizado en la UE, lo cual es compatible con las recomendaciones y el texto de la directriz relativa al RCP.

Al no haberse realizado estudios en mujeres embarazadas, no se sabe si el granisetron se excreta en la leche materna. Por consiguiente, el CHMP consideró que no se debía incluir el embarazo y la lactancia como contraindicación en la sección 4.3, sino como información en la sección 4.6 (embarazo y lactancia).

#### **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Es bien sabido que los antagonistas de la 5-HT<sub>3</sub> reducen la motilidad intestinal, como se refleja en la literatura médica, por lo que el CHMP aprobó la propuesta del TAC de vigilar a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de la administración de Kytril.

El CHMP aceptó también la propuesta de incluir la recomendación de administrar Kytril con cautela a pacientes con cardiopatías concomitantes, quimioterapia cardiotoxica o alteraciones electrolíticas concomitantes.

Tras considerar la posibilidad teórica de que se produzcan reacciones de sensibilidad cruzada con el granisetron, el TAC propuso incluir una recomendación de cautela en esta sección del RCP.

#### **Sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se recomienda cautela cuando se administren medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT conjuntamente con antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> como Kytril. El texto relativo a la prolongación del intervalo QT y los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> fue revisado y aprobado como parte del procedimiento iniciado con arreglo al artículo 46, y se ha incluido en la sección 4.5, así como en las secciones 4.4 y 4.8.

Existen datos que demuestran que la inducción de las enzimas hepáticas por acción del fenobarbital en personas voluntarias se asoció a un aumento del aclaramiento plasmático total de Kytril intravenoso de aproximadamente un 25%. Por consiguiente, esa interacción se ha reflejado en la sección 4.5.

#### **Sección 4.6 – Embarazo y lactancia**

Al no haberse realizado estudios en mujeres embarazadas, no se sabe si Kytril se excreta en la leche materna. Tras analizar los datos presentados, el CHMP se mostró de acuerdo en que el uso de Kytril debe evitarse preferiblemente durante el embarazo.

#### **Sección 4.7 – Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

El texto propuesto para el RCP refleja las recomendaciones relativas a la sección 4.7 en la directriz europea sobre el RCP.

#### **Sección 4.8 – Reacciones adversas**

El programa de desarrollo incluyó cuatro estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 276, 278, 285 y 503). Los estudios 276 y 278 fueron objeto de un análisis agregado.

En el RCP propuesto se incluyeron los términos de hipersensibilidad (p. ej., anafilaxia, urticaria) y estreñimiento por figurar en la mayoría de los RCP y estar también respaldados por textos de referencia y la ficha técnica común. El término «cefalea» se incluyó por aparecer claramente descrito en los estudios clínicos y la literatura médica como un efecto adverso muy frecuente. El CHMP aprobó asimismo la inclusión de insomnio en el RCP como efecto adverso, por haberse observado en el estudio clínico 285 con una frecuencia superior al 2% en comparación con placebo. El TAC propuso además incluir el término «exantema» como reacción adversa a la medicación con una frecuencia desconocida. Basándose únicamente en la reacción de hipersensibilidad, el CHMP aceptó que se incluyera también el exantema.

No se dispone de datos suficientes que justifiquen la inclusión como efectos adversos de agitación, ansiedad, arritmias, dolor torácico, coma, mareo, disgeusia, hipotensión o hipertensión, síncope, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, fatiga y debilidad/astenia/cansancio, síntomas parecidos a la gripe, edema y dolor en pacientes tratados con Kytril, por lo que el CHMP consideró que esos términos podían excluirse del RCP.

Se ha aprobado el siguiente texto del RCP referente a la prolongación del intervalo QT a través del procedimiento iniciado de conformidad con el artículo 46: «Al igual que ocurre con otros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, se han descrito cambios en el ECG, entre ellos la prolongación del intervalo QT, con Kytril (ver secciones 4.4 y 4.5).» El CHMP aceptó la propuesta del TAC de incluir las prolongaciones del intervalo QT como una descripción de los acontecimientos adversos evaluados, puesto que los cambios ECG observados, entre ellos la prolongación del intervalo QT, fueron pequeños y en general carecieron de relevancia clínica. No obstante, esos cambios pueden llegar a ser importantes en subpoblaciones de mayor riesgo, como pacientes con cardiopatías concomitantes, que estén recibiendo quimioterapia cardiotoxica o que presenten alteraciones electrolíticas concomitantes, como se describe en la sección 4.4.

En el IPS compartido que abarca el período del 19 de febrero de 2006 al 19 de diciembre de 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) se hace referencia al informe de un caso de reacción extrapiramidal tras la administración de granisetron. En el IPS 1028611 se describe también un episodio de distonía tras la administración de granisetron. En respuesta a la lista de cuestiones pendientes, el TAC analizó sus propios datos de seguridad, así como los datos contenidos en estudios publicados y bases de datos conocidas, y decidió incluir las reacciones extrapiramidales como un efecto adverso en la sección 4.8 del RCP. Considerando la ausencia de datos sobre la distonía, el CHMP se mostró de acuerdo con el TAC en no incluir, por ahora, ese efecto adverso en el RCP propuesto.

Además, tras el debate mantenido en el seno del CHMP, se incluyeron también como reacciones adversas la diarrea (acontecimiento adverso notificado con frecuencia en los estudios agregados 276 y 278 y en el resumen integrado de la seguridad) y las elevaciones de las transaminasas hepáticas (mencionadas en la ficha técnica común).

#### **Sección 4.9 – Sobredosis**

El texto propuesto por el TAC no incluye los síntomas hipotéticos mencionados en una minoría de RCP, pero ha sido aceptado por el CHMP para mantener la coherencia con el texto de la ficha técnica común.

#### **Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas**

Aunque existen algunas diferencias en los textos, no se observan discrepancias importantes en esta sección. No se ha considerado que los datos clínicos tengan peso suficiente para justificar el uso de Kytril para NVIR y NVPO en pacientes pediátricos.

#### **Sección 5.2 – Propiedades farmacocinéticas**

El CHMP consideró aceptable el texto propuesto por el TAC para la sección 5.2, aunque añadió que la farmacocinética de la formulación oral es lineal hasta 2,5 veces la dosis recomendada en adultos y también que la concentración plasmática no está claramente correlacionada con la eficacia antiemética de la sustancia en sus dos formulaciones de comprimidos y solución inyectable.

Se examinó la farmacocinética de la formulación intravenosa en la población pediátrica y se concluyó que era similar a la observada en pacientes adultos. Tras considerar el pequeño número de ensayos clínicos realizados en pacientes pediátricos, el CHMP decidió que no hacía falta mencionar ningún intervalo de edad.

#### **Sección 5.3 – Datos preclínicos sobre seguridad**

A petición del CHMP, el TAC volvió a presentar los datos reproductivos y un resumen actualizado de los estudios preclínicos. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* no pudieron demostrar que Kytril tuviera efectos genotóxicos en células de mamíferos. En la actualidad se consideran infundadas las afirmaciones de que Kytril puede causar cáncer en el ser humano.

A raíz de los comentarios del CHMP, el TAC modificó el texto de la sección 5.3 teniendo en cuenta los márgenes de seguridad expresados en mg/kg y las duraciones adecuadas de los estudios.

***Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto***

Considerando

- que el objetivo del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto,
- que se han evaluado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y el debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para Kytril y denominaciones asociadas (Ver Anexo I).