

II LISA

**EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Kytrili ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kytrili toimeaine granisetroon on 5-hüdroksütrüptamiini (5-HT3) retseptorite suure selektiivsusega antagonist, millel on tugev antiemeetiline toime.

Kytril sai Euroopas esmakordselt müügiloo riikliku menetluse teel 1991. aasta 12. aprillil Prantsusmaal. Seejärel sai ravim riikliku menetluse teel müügiloo enamikus ELi riikides.

Euroopas on ravim kättesaadav õhukese polümeerikattega tablettidena (1 mg ja 2 mg) ja süstelahusena (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml ja 3 mg/5 ml). Kõik ravimi tugevused ei pruugi olla kõikides ELi liikmesriikides registreeritud.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm lisas Kytrili (granisetrooni) muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohaselt koostatud toodete loetellu, mille ravimi omaduste kokkuvõtteid oli vaja liikmeriikides vastu võetud erinevate otsuste tõttu ühtlustada, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Raviametile muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 lõike 2 kohasest esildisest, et lahendada lahkevused liikmesriikides heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõtete vahel ja ühtlustada need kogu Euroopa Liidus.

Enamikul keemia- ja kiiritusravi saavatel patsientidel esineb iiveldust ja oksendamist, mida võib liigitada järgmiselt:

- äge; esineb 24 tunni jooksul pärast keemia- või kiiritusravi saamist;
- hiline; esineb 24 tunni kuni mitme päeva jooksul pärast keemia- või kiiritusravi saamist.

Operatsioonijärgseks iivelduseks ja oksendamiseks loetakse iiveldust ja/või oksendamist, mis esineb 24 tunni jooksul pärast operatsiooni.

Alljärgnevalt käsitletakse Kytrili õhukese polümeerikattega tablettide ja süstelahuste praeguste ravimi omaduste kokkuvõtete ühtlustatavaid lõike.

4.1. Näidustused

Inimravimite komitee kinnitas mõlema ravimvormi – tablettide ja süstelahuse – kasutamise keemia- või kiiritusravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise raviks ja ennetamiseks.

Müügiloo hoidja esitatud täiendavate tõendid toetavad granisetrooni mõlema ravimvormi kasutamist üksnes keemia- või kiiritusravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks, mitte aga raviks.

Esitatud tõendite põhjal võib operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral kasutada ainult Kytrili süstelahust. Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral ei ole granisetrooni suukaudne kasutamine soovitatav.

Võttes arvesse inimravimite komitee soovitusi ja müügiloo hoidja ettepanekuid, lepiti kokku ravimvormide (tablettide ja süstelahuse) näidustusena täiskasvanute jaoks järgmine sõnastus:

Tabletid:

„Kytrili õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud keemia- ja kiiritusravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks täiskasvanutel.

Kytrili õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud keemia- ja kiiritusravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks täiskasvanutel.”

Süstelahus:

„Kytrili süstelahus on näidustatud järgmiste seisundite profülaktikaks ja raviks täiskasvanutel:

- keemia- ja kiiritusravist tingitud äge iiveldus ja oksendamine;
- operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine.

Kytrili süstelahus on näidustatud keemia- ja kiiritusravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks.”

Lapsed:

Kytrili tablettide ohutust ja efektiivsust lastel ei ole veel kindlaks tehtud ja sellekohased andmed ei ole kättesaadavad.

Müügiloa hoidja tegi ka ettepaneku kasutada süstelahust keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks vähemalt 2-aastastel lastel, mille inimravimite komitee heaks kiitis.

Keemiaravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise ravi ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Kättesaadavate andmete põhjal ei nõustunud inimravimite komitee Kytrili süstelahuse näidustusega keemiaravist tingitud hilise iivelduse ja oksendamise profülaktikaks ja raviks.

Ravimite omaduste kokkuvõttes ei soovitata Kytrili süstelahust kiiritusravist tingitud ja operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral lastele manustada.

Seetõttu nõustus inimravimite komitee ainult Kytrili süstelahuse järgmise näidustusega lastel:

„Kytrili süstelahus on näidustatud keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks vähemalt 2-aastastel lastel.”

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja esitatud ühtlustatud teksti nii tablettide kui ka süstelahuse jaoks.

Müügiloa hoidja jõudis kättesaadavate andmete läbivaatamise tulemusena järeldusele, et operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral ei ole Kytrili suukaudne kasutamine soovitatav, ja inimravimite komitee nõustus sellega. Müügiloa hoidja esitatud andmete põhjal ei pidanud inimravimite komitee intramuskulaarset manustamisteed vastuvõetavaks.

Puudub piisav kliiniline kogemus, mille alusel soovitada Kytrili tablettide manustamist lastele keemia- ja kiiritusravist tingitud või operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral.

Vastavalt inimravimite komitee heakskiidule soovitatakse aga Kytrili süstelahust kasutada vähemalt 2-aastastel lastel ainult keemiaravist tingitud ägeda iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks. Puudub piisav kliiniline kogemus, mille alusel soovitada Kytrili süstelahuse manustamist lastele kiiritusravist tingitud ja operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks.

Müügiloa hoidja lisas ka inimravimite komitee soovitus, mille kohaselt tuleks maksakahjustusega patsientidel kasutada Kytrili teatud ettevaatlikkusega.

4.3. Vastunäidustused

Vastavalt kehtivatele ravimi omaduste kokkuvõtete Euroopa Liidu suunistele (september 2009) lisati järgmine vastunäidustus: „Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.”

Ravimi omaduste kokkuvõttes ei ole risttundlikkusreaktsioone nimetatud Kytrili vastunäidustusena, kuid vastav märge on lisatud ELi ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel” (lõik 4.4). See on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtete suuniste soovitude ja sõnastusega.

Et rasedate naiste uuringud puuduvad, ei ole teada, kas granisetroon imendub rinnapiima. Seetõttu ei toeta inimravimite komitee raseduse/imetamise lisamist vastunäidustusena lõiku 4.3, vaid sellekohase teabe lisamist lõiku 4.6 (rasedus ja imetamine).

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teaduskirjandusest on hästi teada, et 5-HT3 antagonistid aeglustavad soole motoorikat ning seetõttu kiitis inimravimite komitee heaks müügiloo hoidja ettepaneku jälgida pärast Kytrili manustamist alaägeda sooleobstruktsiooni nähtudega patsiente.

Inimravimite komitee kiitis heaks ka ettepaneku olla ettevaatlik patsientide korral, kellel esinevad kaasuvad südamehaigused, kes saavad kardiotoksilist keemiaravi ja/või kellel esinevad samaaegselt elektrolüütide tasakaalu häired.

Risttundlikkusreaktsioonide esinemise teoreetilise võimaluse tõttu granisetrooni manustamisel tegi müügiloo hoidja ettepaneku lisada ravimi omaduste kokkuvõtte käesolevasse lõiku sellekohane hoiatus.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teadadolevalt tuleb olla ettevaatlik QT-intervalli pikendavate ravimite manustamisel samaaegselt 5-HT3 antagonistide, näiteks Kytriliga. QT-intervalli pikenemist ja 5-HT3 antagonistide puudutav sõnastus vaadati läbi ja kiideti heaks artikli 46 kohase menetluse raames ning heakskiidetud sõnastus QT-intervalli pikenemise kohta on lisatud nii lõiku 4.5 kui ka lõikudesse 4.4 ja 4.8.

On tõendeid, et maksaensüümi indutseerimine fenobarbitaaliga põhjustas vabatahtlikel intravenoosse Kytrili üldise plasmakliirensi sisalduse suurenemise umbes 25%. Seetõttu on see koostoime lisatud lõiku 4.5.

4.6. Rasedus ja imetamine

Rasedatel naistel ei ole uuringuid tehtud ega ole teada, kas Kytril imendub rinnapiima. Esitatud andmete põhjal nõustus inimravimite komitee, et soovitatavalt tuleb Kytrili kasutamisest raseduse ajal hoiduda.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi omaduste kokkuvõtte pakutud tekst kajastab soovitusi, mis on lõigu 4.7 kohta ravimi omaduste kokkuvõtete Euroopa Liidu suunistes.

Lõik 4.8. Kõrvaltoimed

Ravimi väljatöötamise käigus tehti neli topeltpimedat randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilist uuringut (uuringud 276, 278, 285 ja 503). Uuringute 276 ja 278 tulemuste kohta tehti koondanalüüs.

Ravimi omaduste kokkuvõtte pakutud teksti lisati terminid „ülitundlikkus“ (nt anafülaksia, urtikaaria) ja „kõhukinnisus“, sest enamik ravimi omaduste kokkuvõtteid sisaldab neid termineid ja nende lisamist toetavad ka viidatud tekstid ja põhiandmestik. Termin „peavalu“ lisati seetõttu, et kliinilistes uuringutes ja teaduskirjanduses kirjeldatakse seda selgelt väga sageli esineva kõrvalnähtuna. Inimravimite komitee kiitis heaks ka unetuse lisamise ravimi omaduste kokkuvõtte kõrvalnähtude loetellu, sest platseeboga võrreldes oli selle esinemissagedus uuringus 285 üle 2%. Müügiloo hoidja tegi ettepaneku lisada ravimi kõrvaltoimena ka lööbe, mis esineb aeg-ajalt. Inimravimite komitee nõustus üksnes ülitundlikkusreaktsioonile tuginedes, et loetellu tuleb lisada lööve.

Järgmiste kõrvalnähtude kohta – rahutus, ärevus, rütmihäired, rindkerevalu, kooma, peapööritus, düsgeusia, hüpotensioon/hüpertensioon, sünnikoop ja/või unisus, anoreksia, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, palavik, kurnatus ja nõrkus/asteenia/väsimus, gripilaadsed sümptomid, ödeem ja valu – saadi

Kytriliga ravimisel tõendeid ebapiisavalt, mistõttu inimravimite komitee nõustus, et neid termineid ei ole vaja ravimi omaduste kokkuvõttesse lisada.

Ravimi omaduste kokkuvõtte sõnastus QT-intervalli pikenemise kohta kiideti artikli 46 kohase menetluse raames heaks järgmiselt: „Sarnaselt teiste 5-HT₃ antagonistidega on Kytrili kasutamisel kirjeldatud EKG muutusi, sealhulgas QT-intervalli pikenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.5).” Inimravimite komitee kiitis heaks müügiloa hoidja ettepaneku lisada QT-intervalli pikenemine valitud kõrvalnähtude alalõiku, sest täheldatud EKG muutused, sealhulgas QT-intervalli pikenemine, olid kerged ega olnud üldjuhul kliiniliselt olulised. Kuid need võivad muutuda oluliseks suurenenud riskiga alampopulatsioonis, näiteks patsientidel, kellel esinevad kaasuvad südamehaigused, kes saavad kardiotoksilist keemiaravi või kellel esinevad samaaegselt elektrolüütide tasakaalu häired, nagu on kirjeldatud lõigus 4.4.

Tööjaotusega perioodilises ohutusaruandes, mis hõlmas ajavahemikku 19. veebruar 2006 – 19. detsember 2008 (SK/H/PSUR/0004/001), kajastatakse granisetroni manustamisele järgnenud ekstrapüramidaalse reaktsiooni juhtu. Perioodilises ohutusaruandes 1028611 kirjeldatakse ka granisetroni manustamisele järgnenud düstoonia episoodi. Vastustes lahendamata küsimustele käsitles müügiloa hoidja nii oma ohutusandmeid kui ka avaldatud kliiniliste uuringute ja tuntud andmebaaside andmeid, ja lepitati kokku, et ekstrapüramidaalsed reaktsioonid lisatakse kõrvalnähtuna ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8. Võttes arvesse, et düstoonia kohta andmed puudusid, nõustus inimravimite komitee müügiloa hoidja arvamusega seda kõrvalnähtu ravimi omaduste väljapakutud kokkuvõttesse praegu mitte lisada.

Pärast inimravimite komitee edasist arutelu lisati kõrvalnähtude loetellu ka diarröa (uuringutes 276 ja 278 ning ühendatud ohutuskokkuvõttes sageli registreeritud kõrvalnäht) ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine (kirjeldatud põhiandmestikus).

4.9. Üleannustamine

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga mitte lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse eeldatavaid sümptomeid, mis on loetletud vähestes ravimi omaduste kokkuvõtetes, vaid säilitada kooskõla põhiandmestiku sõnastusega.

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Kuigi sõnastustes esinevad mõned erinevused, ei ole selles lõigus olulisi lahknevusi. Kliinilisi andmeid ei ole peetud piisavaks, et tõendada Kytrili kasutamist kiiritusravist tingitud ja operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise korral lastel.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Inimravimite komitee pidas müügiloa hoidja pakutud lõigu 5.2 sõnastust vastuvõetavaks, kui lisatakse väide, et suukaudse manustamise korral on farmakokineetika lineaarne ka soovitatavast täiskasvanute annusest kuni 2,5 korda suuremate annuste manustamisel ning et nii tablettide kui ka süstelahuse korral ei korreleeru plasmakontsentratsioon üheselt ravimi antiemeetilise toimega.

Uuriti ravimi farmakokineetikat intravenoossel manustamisel lastele ja leiti, et see on sarnane täiskasvanud patsientide farmakokineetikaga. Võttes arvesse, et kliinilisi uuringuid on lastel tehtud vähe, nõustus inimravimite komitee, et vanusevahemikku ei täpsustata.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Inimravimite komitee palvel esitas müügiloa hoidja uuesti reproduktiivsuse andmed ja täiendatud ülevaate mittekliinilistest andmetest. Mitu *in vitro* ja *in vivo* uuringut ei näidanud, et Kytril oleks avaldanud imetajarakkudele genotoksilist toimet. Viiteid selle kohta, et Kytril võib inimestel vähki põhjustada, peetakse praegu põhjendamatuks.

Võttes arvesse inimravimite komitee märkuseid, muutis müügiloa hoidja lõigu 5.3 sõnastust, arvestades mg/kg põhjal arvutatud ohutusvaruga ja asjakohaste uuringu kestustega.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- esildise eesmärk oli ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ühtlustamine;
- müügiloa hoidjate esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte hinnati esitatud dokumentide ja inimravimite komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal;

soovitas inimravimite komitee muuta Kytrili ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.