

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON, MYyntIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA
PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Kytril ja muita kaupanimiä (ks. liite I)

Kytrilin vaikuttava aine granisetroni on potentti antiemeetti ja erittäin selektiivinen 5-hydroksitryptamiinireseptorin (5-HT₃) salpaaja.

Kytril hyväksyttiin Euroopassa ensin Ranskassa kansallisen menettelyn kautta 12. huhtikuuta 1991. Tämän jälkeen kansalliset hyväksynyt on saatu useimmissa Euroopan unionin maissa.

Euroopassa tuotetta on saatavana kalvopäällysteisinä tabletteina (1 mg ja 2 mg) ja liuoksina injektionestettä varten (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml ja 3 mg/5 ml). Kaikkia vahvuuksia ei ehkä ole rekisteröity kaikissa EU:n jäsenvaltioissa.

Koska ihmislääkevalmisteiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä on direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 30 artiklan 2 kohdan mukaisesti lisännyt Kytrilin (granisetronin) valmisteyhteenvetojen yhdenmukaistamista koskevaan tuoteluetteloon jäsenvaltioiden eriävien kansallisten päätösten vuoksi, Euroopan komissio teki Euroopan lääkevirastolle virallisen pyynnön muutetun direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisesta virallisesta menettelystä, jonka tarkoituksena oli yhdenmukaistaa kansallisten menettelyjen kautta EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyt eriävät valmisteyhteenvedot.

Useimmilla potilailla sytostaatti- ja sädehoidon aikana esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu voidaan luokitella seuraavasti:

- akuutisti alkava: ilmaantuu 24 tunnin kuluessa sytostaatti- tai sädehoidon antamisesta
- viivästyneesti alkava: ilmenee 24 tunnin tai usean päivän kuluttua sytostaatti- tai sädehoidon antamisesta.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu määritetään pahoinvoinniksi ja/tai oksenteluksi, joka ilmenee vuorokauden kuluessa leikkauksesta.

Seuraavassa käsitellään Kytril-valmisteen (kalvopäällysteiset tabletit ja injektionesteen liuokset) nykyisten valmisteyhteenvetojen yhtenäistämistä kliinisiä tietoja koskevien kohtien osalta.

Kohta 4.1: Käyttöaiheet

CHMP kannatti sytostaatti- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidon ja ehkäisyyn käyttöaihetta molemmille lääkeumuodoille eli tableteille ja injektionesteen liuoksille.

Myyntiluvan haltijan toimittama lisänäyttö tukee granisetronin molempien lääkeumuotojen käyttämistä vain sytostaatti- ja sädehoidon aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, ei sen hoitoon.

Esitetyn näytön perusteella käyttö leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun rajattiin vain Kytrilin liuoslääkeumodolle. Suun kautta otettavaa granisetronia ei suositella postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksenteluun.

CHMP:n suosituksen ja myyntiluvan haltijan ehdotusten perusteella tabletti- ja liuoslääkeumuotojen aikuisten käyttöaiheille hyväksyttiin seuraava sanamuoto:

Tabletit

"Kalvopäällysteiset Kytril-tabletit on tarkoitettu aikuisille sytostaatti- ja sädehoitoon liittyvän akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon."

Kalvopäällysteiset Kytril-tabletit on tarkoitettu aikuisille sytostaatti- ja sädehoitoon liittyvän viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn."

Injektioneste, liuos

"Kytril, injektioneste, liuos on tarkoitettu aikuisille ehkäisemään ja hoitamaan

- sytostaatti- ja sädehoidon aiheuttamaa akuuttia pahoinvointia ja oksentelua*
- leikkauksen jälkeen esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua.*

Kytril, injektioneste, liuos on tarkoitettu sytostaatti- ja sädehoitoon liittyvän viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn."

Lapset

Kytril-tablettien turvallisuutta ja tehoa ei ole vielä osoitettu lapsilla, eikä tietoja ole käytettävissä.

Myyntiluvan haltija ehdotti Kytrilin liuoslääkemuodon käyttöaiheeksi myös sytostaattihoidon aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä ja hoitoa vähintään 2-vuotiailla lapsilla, minkä CHMP hyväksyi.

Sytostaattihoitoon liittyvän viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidosta ei ole tehty klinisiä tutkimuksia. Käytettävissä olevien tietojen perusteella CHMP ei hyväksynyt Kytrilin liuoslääkemuodon käyttöaiheeksi sytostaattihoidon aiheuttaman viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoa ja ehkäisyä.

Valmisteyhteenvedossa ei suositella Kytrilin liuoslääkemuodon käyttämistä lapsilla sädehoidon aiheuttamaan ja leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun.

Siksi CHMP hyväksyi vain Kytrilin liuoslääkemuodolle seuraavan käyttöaiheen lapsille:

"Kytril, injektioneste, liuos on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaille lapsille sytostaattihoidon aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon."

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdottaman yhtenäistetyn tekstin sekä tablettien että liuoslääkemuodon osalta.

Käytettävissä olevien tietojen tarkastelun jälkeen myyntiluvan haltija totesi, että Kytrilin oraalista käyttöä leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun ei pidä suositella, mitä johtopäätöstä CHMP tuki. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella CHMP ei voinut hyväksyä lääkkeen antoa lihakseen.

Kliinistä kokemusta ei ollut riittävästi, jotta Kytril-tablettien antamista lapsille olisi voitu suositella sytostaatti- ja sädehoidon aiheuttamaan tai leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun.

CHMP kuitenkin hyväksyi suosituksen Kytrilin liuoslääkemuodon käyttämisestä vähintään 2-vuotiailla lapsilla mutta vain sädehoidon aiheuttaman akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon. Kliinistä näyttöä ei ole riittävästi, jotta Kytrilin liuoslääkemuotoa voisi suositella käytettäväksi lapsilla sädehoidon aiheuttaman tai leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon.

CHMP suositteli, että Kytriliä on käytettävä varoen maksan vajaatoimintapotilailla, ja myyntiluvan haltija lisäsi suosituksen valmisteyhteenvedon.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Euroopan komission voimassaolevan valmisteyhteenvedon koskevan ohjeen (syyskuu 2009) mukaisesti lisättiin seuraava vasta-aihe: "yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille".

Valmisteyhteenvedossa ei ole Kytrilin vasta-aiheena ristikkäisyliherkyydestä johtuvia reaktioita, vaan sopiva sanamuoto on lisätty EU:ssa yhtenäistetyn valmisteyhteenvedon varoitusten ja varotoimien kohtaan (kohta 4.4). Tämä on valmisteyhteenvedon koskevan ohjeen suositusten ja sanamuodon mukaista.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska 5-HT₃-antagonistit hidastavat tunnetusti suolen motiliteettia, mikä ilmenee tutkimuskirjallisuudesta, CHMP kannatti myyntiluvan haltijan ehdotusta, että Kytril-hoidon aloittamisen jälkeen on seurattava potilaita, joilla on subakuutin suolitukoksen oireita.

CHMP kannatti myös ehdotusta, jonka mukaan varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla esiintyy samanaikaisesti sydänsairauksia, jotka saavat kardiotoksista kemoterapiaa ja/tai joilla esiintyy samanaikaisia elektrolyyttihäiriöitä.

Granisetronin teoriassa mahdollisten ristikkäisyliherkkyydestä johtuvien reaktioiden vuoksi myyntiluvan haltija ehdotti valmisteyhteenvedon tähän kohtaan varoitusta.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

QT-aikaa tunnetusti pidentävien lääkkeiden samanaikainen antaminen Kytrilin kaltaisten 5-HT₃-antagonistien kanssa edellyttää varovaisuutta. QT-ajan pidentymistä ja 5-HT₃-antagonisteja koskeva sanamuoto tarkastettiin ja hyväksyttiin osana 46 artiklan mukaista menettelyä, ja QTc-ajan pidentymistä koskeva hyväksytty sanamuoto sisällytettiin kohtaan 4.5 sekä kohtiin 4.4 ja 4.8.

On näyttöä siitä, että fenobarbitaalin aiheuttama maksaentsyymi-induktio lisäsi vapaaehtoisilla kokeeseen osallistuneilla laskimoon annetun Kytrilin kokonaisplasmapuhdistumaa noin 25 prosentilla. Siksi tämä yhteisvaikutus lisättiin kohtaan 4.5.

Kohta 4.6: Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tutkimuksia, eikä tiedetä, erittyykö Kytril rintamaitoon. Esitettyjen tietojen perusteella CHMP katsoi, että Kytrilin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteyhteenvedoon ehdotettu teksti on Euroopan komission valmisteyhteenvedo-ohjeen kohtaa 4.7 koskevan suosituksen mukainen.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Kehitysohjelman aikana tehtiin neljä kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumelääkekontrolloitua kliinistä tutkimusta (tutkimukset 276, 278, 285 ja 503). Tutkimuksista 276 ja 278 tehtiin yhdistetty analyysi.

Ehdotettuun valmisteyhteenvedoon sisällytettiin yliherkkyyden (kuten anafylaksia ja urtikaria) ja ummetuksen termit, sillä niitä käytettiin useimmissa valmisteyhteenvedoissa, ja lisäksi viitetekstit ja CDS-asiakirja tukivat niitä. Termi ”päänsärky” otettiin mukaan, sillä se on kuvattu selkeästi kliinisissä tutkimuksissa ja kirjallisuudessa hyvin yleisenä haittatapahtumana. CHMP kannatti lisäksi, että unettomuus sisällytettäisiin valmisteyhteenvedon haittatapahtumiin, koska sen yleisyys oli lumelääkkeeseen verrattuna yli 2 % suurempi kliinisessä tutkimuksessa 285. Myyntiluvan haltija ehdotti lisäksi, että ihottuma lisättäisiin lääkkeen melko harvinaisiin haittavaikutuksiin. Pelkän yliherkkyyden reaktion vuoksi CHMP katsoi tarpeelliseksi lisätä ihottuman luetteloon.

Seuraavista haittatapahtumista ei ollut riittävästi näyttöä Kytrilillä hoidetuilla potilailla, ja CHMP yhtyi käsitykseen, että ne voidaan poistaa valmisteyhteenvedosta: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, rytmihäiriöt, rintakipu, kooma, heitehuimaus, makuhäiriöt, hypotensio/hypertensio, pyörtyminen ja/tai uneliaisuus/unettomuus, ruokahalun heikentyminen, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, kuume, uupumus ja heikkous/voimattomuus/väsymys, flunssankaltaiset oireet, turvotus ja kipu.

Valmisteyhteenvedon QT-ajan pidentymistä koskevaksi sanamuodoksi hyväksyttiin 46 artiklan mukaisen menettelyn mukaisesti seuraava: ”Kuten muillakin 5-HT₃-antagonisteilla, Kytrilillä on raportoitu EKG-muutoksia, kuten QT-ajan pidentymistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).” CHMP kannatti

myyntiluvan haltijan ehdotusta sijoittaa QT-ajan pidentyminen tiettyjä haittavaikutuksia kuvailevaan kohtaan, koska havaitut EKG-muutokset, kuten QT-ajan piteneminen, olivat vähäisiä, eikä niiden kliininen merkitys ollut suuri. Niiden merkitys saattaa kuitenkin olla suurempi kohonneen riskin potilasryhmissä, kuten potilailla, joilla esiintyy samanaikaisesti sydänsairauksia, jotka saavat kardiotoxista kemoterapiaa tai joilla esiintyy samanaikaisia elektrolyyttihäiriöitä, kuten kohdassa 4.4 on mainittu.

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) kaudella 19. helmikuuta 2006 – 19. joulukuuta 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) on viitattu granisetronin antamisen jälkeen seuranneen ekstrapyramidaalireaktion tapauselostukseen. Lisäksi PSUR-raportissa 1028611 on kuvattu granisetronin antamisesta seurannut dystoniaepisodi. Vastauksena selvittämättä olevien seikkojen luetteloon myyntiluvan haltija toi esille omia turvallisuustietojaan sekä julkaistujen tutkimusten ja tunnettujen tietokantojen tietoja, ja ekstrapyramidaalireaktioiden lisäämisestä valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 sovittiin. Dystoniatietojen puuttuessa CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, ettei tätä haittavaikutusta vielä lisätä ehdotettuun valmisteyhteenvedoon.

CHMP:n lisäkeskustelujen jälkeen haittavaikutuksiin lisättiin ripuli (yleisesti ilmoitettu haittatapahtuma yhdistetyissä tutkimuksissa 276 ja 278 sekä turvallisuusyhteenvedossa) ja maksan kohonneet transaminaasiarvot (havaittiin CDS-asiakirjassa).

Kohta 4.9: Yliannostus

CHMP hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, että joissakin vähemmistössä edustavissa valmisteyhteenvedoissa mainitut hypoteettiset oireet jätetään pois mutta muuten noudatetaan CDS-asiakirjan sanamuotoa.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Tässä kohdassa ei ollut merkittäviä eroja, vaikka sanamuodot poikkesivatkin toisistaan jossakin määrin. Kliinisiä tietoja ei pidetä riittävinä, jotta ne tukisivat Kytrilin käyttöä sädehoidon aiheuttamaan tai leikkauksen jälkeiseen pahoinvointiin ja oksenteluun lapsilla.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

CHMP piti myyntiluvan haltijan kohtaan 5.2 ehdottamaa sanamuotoa hyväksyttävänä sillä lisäyksellä, että suun kautta otettuna lääkkeen farmakokinetiikka on lineaarista 2,5-kertaiseen suositusannokseen saakka aikuisilla. Plasmapitoisuus ei korreloi yksiselitteisesti aineen antiemeettisen vaikutuksen kanssa kummankaan lääkemuodon (tabletti ja liuos) osalta.

Infuusion käytön farmakokinetiikkaa tutkittiin lapsilla, ja sen ilmoitettiin olevan samankaltainen kuin aikuisilla potilailla. Koska lapsille tehtyjä kliinisiä tutkimuksia on vähän, CHMP hyväksyi ehdotuksen, ettei ikäryhmää tarvitse mainita.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Myyntiluvan haltija toimitti CHMP:n pyynnöstä uudelleen lisääntymistä koskevat tiedot ja päivitetyn ei-kliinisen katsauksen. Useat in vitro- ja in vivo -tutkimukset eivät osoittaneet Kytrilillä olevan genotoxista vaikutusta nisäkkäiden soluihin. Viittauksia Kytrilin ihmisille syöpää aiheuttavaan vaikutukseen ei tällä hetkellä pidetä perusteltuina.

Myyntiluvan haltija korjasi kohdan 5.3 sanamuodon CHMP:n kommenttien mukaisesti ja huomioi mg/kg-turvamarginaalit ja soveltuvat tutkimusten kestot.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteiden muuttamiselle

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyynnön kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijoiden ehdottama valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste esitetään Kytriliä ja muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.