

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE
LA NOTICE, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Kytril et noms associés (voir Annexe I)

Le granisétron, le principe actif de Kytril, est un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) et présente une puissante activité anti-émétique.

Kytril a été approuvé pour la première fois en Europe en France, via la procédure nationale, le 12 avril 1991. Par la suite une autorisation nationale a été obtenue dans la plupart des pays de l'UE.

En Europe, le produit est disponible sous la forme de comprimés enrobés (1 mg et 2 mg) et de solutions injectables (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml et 3 mg/5 ml). Tous les dosages peuvent ne pas être enregistrés dans tous les États membres de l'UE.

Kytril (granisétron) ayant été inscrit sur la liste des produits nécessitant une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), établie par le CMD(h) conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, en raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres, la Commission européenne a avisé l'Agence européenne des médicaments du lancement d'une procédure officielle de saisine au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de lever les divergences entre les RCP autorisés au niveau national et donc d'harmoniser les RCP divergents dans l'ensemble de l'UE.

La plupart des patients traités par chimiothérapie ou radiothérapie ont des nausées et des vomissements, qui peuvent être classés dans les différentes catégories suivantes:

- effets d'apparition aiguë; survenant dans les 24 heures de l'administration initiale de la chimiothérapie ou de la radiothérapie;
- effets d'apparition retardée; survenant 24 heures à plusieurs jours après l'administration de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) sont définis comme étant des nausées et/ou des vomissements survenant dans les 24 heures après une opération.

L'harmonisation en ce qui concerne les rubriques cliniques des RCP existants pour Kytril comprimés enrobés et solutions injectables, est examinée ci-dessous.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Le CHMP a approuvé le traitement et la prévention des nausées et vomissements d'apparition aiguë induits par la chimiothérapie (NVIC) et la radiothérapie (NVIR) pour les deux formulations, comprimés et solution injectable.

D'autres preuves présentées par le titulaire de l'AMM ne justifient l'utilisation du granisétron que pour la prévention des NVIC et NVIR d'apparition retardée et pas pour le traitement des NVIC et NVIR d'apparition retardée pour les deux formulations.

Sur la base des preuves fournies, l'utilisation de Kytril pour les NVPO a été limitée à la seule formulation solution injectable. L'utilisation du granisétron par voie orale pour les NVPO n'est pas recommandée.

Compte tenu de la recommandation du CHMP et des propositions du titulaire de l'AMM, la formulation suivante a été acceptée pour l'indication chez les adultes, pour les formes pharmaceutiques comprimés et solution injectable:

Comprimés:

«Kytril, comprimés enrobés, est indiqué chez les adultes pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements d'apparition aiguë associés à la chimiothérapie et la radiothérapie.

Kytril, comprimés enrobés, est indiqué chez les adultes pour la prévention des nausées et vomissements d'apparition retardée associés à la chimiothérapie et la radiothérapie.»

Solution injectable:

«Kytril, solution injectable, est indiqué chez les adultes pour la prévention et le traitement des:
- *nausées et vomissements d'apparition aiguë associés à la chimiothérapie et la radiothérapie;*
- *nausées et vomissements post-opératoires.*

Kytril, solution injectable, est indiqué pour la prévention des nausées et vomissements d'apparition retardée associés à la chimiothérapie et la radiothérapie.»

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité de Kytril comprimés chez les enfants n'ont pas encore été établies et aucune donnée n'est disponible.

Le titulaire de l'AMM a également proposé l'utilisation de Kytril solution injectable chez les enfants âgés de deux ans et plus pour la prévention et le traitement des NVIC d'apparition aiguë, indication que le CHMP a acceptée.

Le traitement des NVIC d'apparition retardée n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Sur la base des données disponibles, l'indication pour Kytril solution injectable pour le traitement et la prévention des NVIC d'apparition retardée n'a pas été acceptée par le CHMP.

Le RCP ne recommande pas l'administration de Kytril solution injectable en usage pédiatrique pour les NVIR et les NVPO.

Par conséquent, l'indication pédiatrique suivante a été acceptée par le CHMP, uniquement pour Kytril solution injectable:

«Kytril, solution injectable, est indiqué chez les enfants âgés de deux ans et plus pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements d'apparition aiguë associés à la chimiothérapie.»

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le CHMP a accepté le texte harmonisé proposé par le titulaire de l'AMM pour les comprimés et la solution injectable.

Après examen des données disponibles, le titulaire de l'AMM a conclu que l'utilisation de Kytril par voie orale pour les NVPO ne doit pas être recommandée, ce que le CHMP a confirmé. Sur la base des données présentées par le titulaire de l'AMM, l'administration par voie intramusculaire n'a pas été considérée par le CHMP comme étant acceptable.

L'expérience clinique est insuffisante pour recommander l'administration de Kytril comprimés aux enfants pour les NVIC, NVIR ou NVPO.

Cependant, comme approuvé par le CHMP, l'administration de Kytril solution injectable est recommandée chez les enfants âgés de deux ans et plus, uniquement pour la prévention et le traitement des NVIC d'apparition aiguë. Il n'y a pas suffisamment d'expérience clinique pour recommander l'administration de Kytril solution injectable chez les enfants pour la prévention et le traitement des NVIR et des NVPO.

La recommandation du CHMP d'utiliser Kytril avec certaines précautions chez les patients insuffisants hépatiques a également été incluse par le titulaire de l'AMM.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Conformément aux lignes directrices européennes actuelles relatives au RCP (septembre 2009), les contre-indications suivantes ont été incluses: «hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres composants».

Le RCP ne mentionne pas les réactions de sensibilité croisée comme contre-indication pour Kytril, mais a inclus à la place une formulation appropriée dans la rubrique des mises en garde spéciales et précautions d'emploi (rubrique 4.4) du RCP harmonisé pour l'UE. Cela est conforme aux recommandations et à la formulation préconisées dans les lignes directrices relatives au RCP.

Aucune étude n'ayant été menée chez les femmes enceintes, on ne sait pas si le granisétron est excrété dans le lait. Le CHMP a donc accepté que la grossesse et l'allaitement ne soient pas inclus comme contre-indication dans la rubrique 4.3, mais comme information dans la rubrique 4.6 (Grossesse et allaitement).

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans la mesure où il est bien connu que les antagonistes 5-HT₃ diminuent la mobilité intestinale, comme cela apparaît dans la littérature scientifique, le CHMP a accepté la proposition du titulaire de l'AMM que les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë soient surveillés après l'administration de Kytril.

Le CHMP a également approuvé la proposition qu'il convient d'être prudent chez les patients présentant des comorbidités cardiaques ou en cas de chimiothérapie cardiotoxique et/ou d'anomalies électrolytiques concomitantes.

Au vu de la possibilité théorique de réactions de sensibilité croisée avec le granisétron, le titulaire de l'AMM a proposé d'inclure une formule de prudence dans cette rubrique du RCP.

Rubrique 4.5- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il convient d'être prudent lors de la prescription d'une médication connue pour allonger l'intervalle QT, devant être prise simultanément avec des antagonistes 5-HT₃ tels que Kytril. La formulation concernant l'allongement de l'intervalle QT et les antagonistes 5-HT₃ a été révisée et approuvée dans le cadre de la procédure au titre de l'article 46, et la formulation approuvée concernant l'allongement de l'intervalle QTc a été incluse dans la rubrique 4.5, ainsi que dans les rubriques 4.4 et 4.8.

Il existe des éléments de preuve que l'induction d'enzymes hépatiques en présence de phénobarbital chez des humains volontaires sains a entraîné une augmentation de la clairance plasmatique totale et de la concentration intraveineuse de Kytril d'environ 25 %, d'où l'inclusion de cette interaction dans la rubrique 4.5.

Rubrique 4.6 - Grossesse et allaitement

Aucune étude n'ayant été menée chez des femmes enceintes, on ne sait pas si Kytril est excrété dans le lait humain. Sur la base des données présentées, le CHMP a accepté que l'utilisation de Kytril soit de préférence évitée pendant la grossesse.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le texte du RCP proposé tient compte des recommandations concernant la rubrique 4.7, figurant dans les lignes directrices européennes relatives au RCP.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Dans le programme de développement, quatre études cliniques en double aveugle, randomisées et contrôlées contre placebo ont été menées (études 276, 278, 285 et 503). Il a été procédé à une analyse des données regroupées issues des études 276 et 278.

Les termes d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie, urticaire) et de constipation ont été inclus dans le RCP proposé, car ils figurent dans la majorité des RCP et également dans des textes référencés et les fiches techniques. Le terme «maux de tête» a été inclus, car il est clairement décrit dans les études cliniques et la littérature comme étant un événement indésirable très fréquent. Le CHMP a également approuvé que l'insomnie soit incluse dans le RCP comme événement indésirable, dans la mesure où elle survient avec une fréquence de plus de 2 % par comparaison avec le placebo, dans l'étude clinique 285. Le titulaire de l'AMM a également proposé d'inclure le terme «rougeur» comme réaction indésirable au médicament avec une fréquence rare. Se basant uniquement sur la réaction d'hypersensibilité, le CHMP a accepté que le terme rougeur soit également mentionné dans la liste.

Il n'y avait pas suffisamment de preuves pour les événements indésirables suivants: agitation, anxiété, arythmies, douleurs dans la poitrine, coma, vertiges, dysgueusie, hypotension/hypertension, syncope et/ou assoupissement/somnolence, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominale, fièvre, épuisement et faiblesse/asthénie/fatigue, symptômes grippaux, œdème et douleurs chez les patients traités par Kytril, aussi le CHMP est-il convenu que ces termes pouvaient être exclus du RCP.

La formulation du RCP en ce qui concerne l'allongement de l'intervalle QT a été acceptée via la procédure au titre de l'article 46, comme suit: «Comme pour d'autres antagonistes 5-HT₃, des modifications de l'ECG, notamment un allongement de l'intervalle QT, ont été rapportées avec Kytril (voir rubriques 4.4 et 4.5).» Le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM de placer les allongements de l'intervalle QT parmi les descriptions d'événements indésirables énumérés, parce que les modifications de l'ECG, y compris les allongements de l'intervalle QT, observées étaient mineures et en général sans importance clinique. Cependant, elles peuvent potentiellement devenir importantes dans des sous-populations à risque accru, telles que celles des patients présentant des comorbidités cardiaques ou en cas de chimiothérapie cardiotoxique et/ou d'anomalies électrolytiques concomitantes, comme décrit dans la rubrique 4.4.

Le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) de partage des tâches couvrant la période du 19 février 2006 au 19 décembre 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) mentionne une étude des cas d'une réaction extrapyramidale suite à une administration de granisétron. Le PSUR 1028611 décrit également en détail un épisode de dystonie après la prise de granisétron. En réponse à la liste des questions en suspens, le titulaire de l'AMM a examiné ses propres données de sécurité, ainsi que des données provenant d'études publiées et de bases de données bien connues, et il a été convenu que les réactions extrapyramidales seraient incluses en tant qu'événement indésirable dans la rubrique 4.8 du RCP. Compte tenu de l'absence de données pour la dystonie, le CHMP a accepté en accord avec le titulaire de l'AMM de ne pas inclure cet effet indésirable dans le RCP proposé pour le moment.

Par ailleurs, après approfondissement de l'examen par le CHMP, la diarrhée (événement indésirable fréquemment mentionné dans les études regroupées 276 et 278, ainsi que dans le résumé intégré des données de sécurité), ainsi que les augmentations des transaminases hépatiques (observées dans les fiches techniques) ont également été incluses comme réactions indésirables.

Rubrique 4.9 – Surdosage

La proposition du titulaire de l'AMM de ne pas inclure les symptômes hypothétiques énumérés dans une minorité de RCP, mais de préserver la cohérence avec la formulation utilisée dans les fiches techniques, a été acceptée par le CHMP.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Malgré quelques différences dans les formulations, il n'y a pas de divergences importantes dans cette rubrique. Les données cliniques n'ont pas été jugées suffisamment solides pour justifier l'utilisation de Kytril pour les NVIR ou les NVPO chez les patients pédiatriques.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le CHMP a considéré que la formulation proposée par le titulaire de l'AMM dans la rubrique 5.2 était acceptable en ajoutant que les paramètres pharmacocinétiques de l'administration orale sont linéaires jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez les adultes et également que la concentration plasmatique n'est pas en corrélation univoque avec l'efficacité anti-émétique de la substance, pour les deux formulations, comprimés et solution injectable.

Les propriétés pharmacocinétiques dans la population pédiatrique avec une administration I.V. ont été explorées et signalées comme étant similaires à celles des patients adultes. En prenant en considération les quelques études cliniques réalisées chez les enfants, le CHMP a accepté qu'il n'est pas nécessaire de mentionner un intervalle d'âges.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité préclinique

À la demande du CHMP, le titulaire de l'AMM a présenté une nouvelle fois les données relatives à la reproduction et un aperçu non clinique actualisé. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ne montraient pas que Kytril présentait un effet génotoxique sur les cellules mammaires. Des déductions selon lesquelles Kytril est susceptible de provoquer un cancer chez l'être humain sont actuellement considérées comme étant infondées.

Compte tenu des commentaires du CHMP, le titulaire de l'AMM a modifié la formulation de la rubrique 5.3, en prenant en considération les marges de sécurité exprimées en mg/kg et les durées appropriées des études.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant que

- L'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'annexe III pour Kytril et noms associés (voir Annexe I).