

II. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSE, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK
INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

A Kytril és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Kytril hatóanyaga, a granisetron, az 5-hidroxi-triptamin-receptorok (5-HT₃-receptorok) nagyon szelektív antagonistája, és erős antiemetikus hatású.

A Kytril-t Európában legelőször 1991. április 12-én, Franciaországban, nemzeti eljárás keretében engedélyezték. Ezt követően az EU tagállamainak többségében nemzeti engedélyezés történt. A gyógyszer Európában filmtabletta (1 mg és 2 mg) és oldatos injekció (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml és 3 mg/5 ml) formájában kapható. Az EU egyes tagállamaiban nem feltétlenül törzskönyvezték az összes hatáserősségű készítményt.

Mivel a Kytril (granisetron) szerepelt a CMD(h) által összeállított azon készítmények listáján, amelyek alkalmazási előírásait a tagállamokban eltérő nemzeti határozatai miatt a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikkének (2) bekezdése értelmében harmonizálni kell, az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget a módosított 2001/83/EK irányelv 30. cikkének (2) bekezdés szerinti hivatalos beterjesztésről, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások eltéréseit, és ily módon harmonizálják a különböző alkalmazási előírásokat az EU egész területén.

A legtöbb kemoterápiában, valamint sugárterápiában részesülő beteg hányingert és hányást tapasztal, amelyet az alábbiak szerint lehet osztályozni:

- akut kezdetű: a kemoterápia vagy sugárterápia megkezdésétől számított 24 órán belül lép fel,
- késői kezdetű: a kemoterápia vagy sugárterápia megkezdését követően 24 óra eltelte után, de néhány napon belül lép fel.

A posztoperatív hányinger és hányás (PONV) a meghatározás szerint nem más, mint a műtétet követő 24 órán belül fellépő hányinger és/vagy hányás.

Alább tárgyaljuk a Kytril filmtablettára és oldatos injekcióra vonatkozó, már létező alkalmazási előírások klinikai pontjainak harmonizálását:

4.1. pont – Terápiás javallatok

A CHMP jóváhagyta az akut, kemoterápia okozta hányinger és hányás (CINV) és sugárterápia okozta hányinger és hányás (RINV) kezelését és megelőzését mindkét gyógyszerforma, azaz a tabletták és az oldatos injekció esetén is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott további bizonyítékok mindkét gyógyszerforma esetében a granisetron alkalmazását a késői CINV és RINV megelőzésére támasztották alá, és nem pedig a késői CINV és RINV kezelésére.

A benyújtott bizonyítékok alapján PONV esetében a Kytril alkalmazását kizárólag az oldatos injekció gyógyszerformára korlátozták. PONV esetében az granisetron szájon át történő alkalmazása nem javasolt.

A CHMP ajánlásait és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatait figyelembe véve az alábbi szöveget fogadták el a felnőttekre vonatkozó javallatok tekintetében, az alábbi – tabletták és oldatos injekció – gyógyszerformák esetén:

Tabletta:

„A Kytril filmtabletta felnőttek esetében a kemoterápiával, illetve a sugárterápiával összefüggésben fellépő akut hányinger és hányás megelőzésére és kezelésére javallt.

A Kytril filmtabletta felnőttek esetében a kemoterápiával, illetve a sugárterápiával összefüggésben fellépő késői hányinger és hányás megelőzésére javallt.”

Oldatos injekció:

„A Kytril oldatos injekció felnőttek esetében az alábbi állapotok megelőzésére és kezelésére javallt:

- kemoterápiával és sugárterápiával összefüggésben fellépő akut hányinger és hányás.
- posztoperatív hányinger és hányás.

A Kytril oldatos injekció a kemoterápiával és sugárterápiával kapcsolatban fellépő késői hányinger és hányás megelőzésére javallt.”

Gyermekpopuláció:

A Kytril tabletta biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében még nem igazolták, és ezzel kapcsolatban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által beterjesztett további javaslatot, amely szerint a Kytril oldatos injekció alkalmazása javasolt 2 éves és annál idősebb gyermekek esetében az akut CINV megelőzésére és kezelésére.

A késői CINV kezelését nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban. A rendelkezésre álló adatok alapján a Kytril oldatos injekció esetében a CHMP nem támogatta a késői CINV kezelésével és megelőzésével kapcsolatos javallatot.

Az alkalmazási előírás RINV és PONV esetén nem javasolja a Kytril oldatos injekció gyermekgyógyászati alkalmazását.

Ezért a CHMP kizárólag a Kytril oldatos injekcióra vonatkozóan az alábbi gyermekgyógyászati javallatot fogadta el:

„A Kytril oldatos injekció 2 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében a kemoterápiával összefüggésben fellépő akut hányinger és hányás megelőzésére és kezelésére javallt.”

4.2. pont – Adagolás és alkalmazás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt harmonizált szöveget a CHMP a tablettára és az oldatos injekcióra vonatkozóan is elfogadta.

A rendelkezésre álló adatok áttekintése után a forgalomba hozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy a Kytril szájon át történő alkalmazását PONV esetén nem szabad ajánlani, és ezt a CHMP is támogatta. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alapján a CHMP nem tartotta elfogadhatónak az intramuszkuláris alkalmazási módot.

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai tapasztalat ahhoz, hogy a Kytril tabletta gyermekeknél történő alkalmazását CINV, RINV vagy PONV esetén ajánlani lehessen.

Ugyanakkor a CHMP által elfogadottaknak megfelelően ajánlott a Kytril oldatos injekció alkalmazása 2 éves vagy idősebb gyermekek esetén, de kizárólag az akut CINV megelőzésére és kezelésére. Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai bizonyíték ahhoz, hogy a Kytril oldatos injekció alkalmazását gyermekek esetében az RINV és a PONV megelőzésére és kezelésére ajánlani lehessen.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja feltüntette azt a CHMP-ajánlást is, amely szerint a Kytril-t bizonyos fokú elővigyázatossággal kell alkalmazni májkárosodott betegeknél.

4.3. pont – Ellenjavallatok

Az alkalmazási előírásokra vonatkozó aktuális európai iránymutatás (2009. szeptember) szerint az alábbi ellenjavallatot tüntették fel: „a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység”.

Az alkalmazási előírásban eddig nem szerepeltek keresztérzékenységi reakciók a Kytril ellenjavallatai között, de helyette megfelelő szöveg található az EU-szerte harmonizált alkalmazási előírás figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket érintő pontjában (4.4. pont). Ez összhangban van az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatás ajánlásaival és szövegezésével.

Mivel terhes nőkkel nem végeztek vizsgálatot, nem ismert, hogy a graniszetron kiválasztódik-e az anyatejbe. Ezért a CHMP azt fogadta el, hogy a terhesség/szoptatás ne ellenjavallatként szerepeljen a 4.3. pontban, hanem információként a 4.6. pontban (terhesség és szoptatás).

4.4. pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel jól ismert, hogy az 5-HT₃-antagonisták csökkentik a bélmotilitást, és ezt a szakirodalomban is közölték, a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, amely szerint a szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket meg kell figyelni a Kytril alkalmazása után.

A CHMP továbbá elfogadta azon javaslatot is, hogy körültekintően kell eljárni az egyidejűleg szívbetegséggel élő, vagy kardiotoxikus kemoterápiában részesülő és/vagy egyidejű elektrolitzavarban szenvedő betegek esetében.

A graniszetronnal kapcsolatos keresztérzékenységi reakciók elvi lehetősége alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelmeztető szöveg beillesztését javasolta az alkalmazási előírás e pontjába.

4.5. pont – Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Körültekintéssel kell eljárni, ha egyidejűleg adnak a QT-szakaszt ismertén megnyújtó gyógyszert és 5-HT₃-antagonistát, mint például a Kytril. A QT-szakasz megnyúlásával és az 5-HT₃-antagonistákkal kapcsolatos szöveget felülvizsgálták, és a 46. cikk szerinti eljárás részeként jóváhagyták. A QTc-szakasz megnyúlására vonatkozó, jóváhagyott szöveget feltüntették a 4.5. pontban, továbbá a 4.4. és 4.8. pontokban is.

Létezik bizonyíték arra, hogy emberi önkéntesek esetében a fenobarbitállal végzett májenzim-indukció 25%-kal növelte az intravénásan alkalmazott Kytril teljes plazma-clearance-ét. Ezért ezt a kölcsönhatást feltüntették a 4.5. pontban.

4.6. pont – Terhesség és szoptatás

Terhes nőkkel nem végeztek vizsgálatot, ezért nem ismert, hogy a graniszetron kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A benyújtott adatok alapján a CHMP egyetértett azzal, hogy a Kytril alkalmazását lehetőleg kerülni kell terhesség során.

4.7. pont – A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alkalmazási előírás javasolt szövege tükrözi az alkalmazási előírásokra vonatkozó európai iránymutatás 4.7. ponttal kapcsolatos ajánlásait.

4.8. pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A fejlesztési programban négy kettős vak, randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálatot végeztek (276-os, 278-as, 285-ös és 503-as vizsgálat). A 276-os és 278-as vizsgálatokat összevontan elemezték.

A túlérzékenységet (pl. anafilaxia, csalánkiütés) és a székrekedést feltüntették a javasolt alkalmazási előírásban, mivel ezek szerepeltek a korábbi alkalmazási előírások döntő többségében, továbbá alátámasztották őket a hivatkozott szövegek és a központi adatlap (CDS) is. A „fejfájás” szót is feltüntették, mivel a klinikai vizsgálatokban és a szakirodalomban is egyértelműen nagyon gyakori nemkívánatos eseményként számolnak be róla. A CHMP azt is elfogadta, hogy az álmatlanságot nemkívánatos eseményként tüntessék fel az alkalmazási előírásban, mivel a placebohoz képest 2%-kal nagyobb gyakorisággal fordult elő a 285-ös klinikai vizsgálatban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá javasolta a „kiütések” feltüntetését a nem gyakori gyógyszer-mellékhatások között. Kizárólag a túlérzékenységi reakció miatt a CHMP egyetértett azzal, hogy a kiütéseket tüntessék fel a felsorolásban.

Nem volt elegendő bizonyíték az agitáltság, szorongás, szívritmuszavar, mellkasi fájdalom, kóma, szédülés, ízérvészavar, alacsony vérnyomás/magas vérnyomás, ájulás és/vagy álmoság/aluszékonyosság, anorexia, hányinger, hányás, hasi fájdalom, láz, kimerültség és gyengeség/aszténia/fáradtság, influenzaszerű tünetek, ödéma és fájdalom mint nemkívánatos esemény alátámasztására a Kytril-lel kezelt betegeknél, ezért a CHMP egyetértett azzal, hogy ezeket a kifejezéseket ki lehet hagyni az alkalmazási előírásból.

A 46. cikk szerinti eljárás során a QT-szakasz megnyúlására vonatkozóan az alkalmazási előírásban szerepeltetendő alábbi megfogalmazásról született megállapodás: „Más 5-HT3-antagonistákhoz hasonlóan a Kytril alkalmazása esetén is beszámoltak EKG-n észlelhető változásokról, ideértve a QT-szakasz megnyúlását is (lásd 4.4. és 4.5. pont).” A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, miszerint a QT-szakasz megnyúlását a válogatott nemkívánatos események leírásai között tüntessék fel, mivel az EKG-változásokat – ideértve a QT-szakasz megnyúlását is – csak elvétve észlelték, és általánosságban véve nincs is klinikai jelentőségük. Ugyanakkor potenciálisan jelentőssé válhatnak magasabb kockázatú alpopulációkban, mint például egyidejűleg valamilyen szívbetegséggel élő betegek, kardiotoxikus kemoterápiában részesülő betegek, vagy egyidejű elektrolitzavarban szenvedő betegek esetében, a 4.4. pontban leírtak szerint.

A munkamegosztási célú, a 2006. február 19. és 2008. december 19. közötti időszakot lefedő Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentés (PSUR) (SK/H/PSUR/0004/001) hivatkozik egy olyan esetismertetésre, amelyben extrapiramidális reakcióról számoltak be a graniszetron alkalmazása után. A 128611 jelű PSUR továbbá a graniszetron alkalmazása után fellépő disztóniás epizódról számol be. Továbbá a megoldatlan kérdések listájára adott válaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a saját maga által gyűjtött biztonságossági adatokat, továbbá a közzétett vizsgálati és ismert adatbázisokban szereplő adatokat, és beleegyezett, hogy az extrapiramidális reakciókat az alkalmazási előírás 4.8. pontjában nemkívánatos eseményként tüntessék fel. A disztóniával kapcsolatos adatok hiányát figyelembe véve a CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy ezt a nemkívánatos hatást jelenleg még ne tüntessék fel az alkalmazási előírásban.

A CHMP-vel folytatott további egyeztetés eredményeként a hasmenést (a 276-os és 278-as összevont vizsgálatokban és az egyesített biztonságossági összefoglalásban gyakran jelentett nemkívánatos esemény) és a (a központi adatlapban említett) máj eredetű transzaminázok szintjének emelkedését szintén felsorolták a mellékhatások között.

4.9. pont – Túladagolás

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy ne tüntessenek fel olyan feltételezett tüneteket, amelyek az alkalmazási előírások egy kisebb részében szerepelnek, de ugyanakkor a megszövegezés maradjon összhangban a központi adattalappal.

5.1. pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

Bár voltak különbségek a megszövegezésben, jelentős eltérések nincsenek ebben a részben. A klinikai adatokat nem tartották elég meggyőzőnek ahhoz, hogy alátámasszák a Kytril alkalmazását gyermekgyógyászati betegeknél RINV vagy PONV esetén.

5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

A CHMP úgy ítélte meg, hogy elfogadható a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az 5.2. pontra vonatkozóan ajánlott szöveg azzal a kiegészítéssel, hogy felnőtteknél, szájon át történő alkalmazás esetén a farmakokinetika lineárisnak mutatkozik az ajánlott adag 2,5-szereséig, továbbá hogy a plazmakoncentráció a tabletta és az oldatos injekció gyógyszerforma esetében sem mutat egyértelmű összefüggést a hatóanyag antiemetikus hatásosságával.

Intravénás alkalmazást követően gyermekgyógyászati betegeknél is feltárták a gyógyszer farmakokinetikáját, ami a jelentés szerint hasonló a felnőttekéhez. Figyelembe véve, hogy kevés klinikai vizsgálatot végeztek gyermekekkel, a CHMP elfogadta, hogy az életkortartományról ne tegyenek említést.

5.3. pont – Preklinikai biztonságossági adatok

A CHMP felkérésére a forgalomba hozatali engedély jogosultja újra benyújtotta a reprodukcióval kapcsolatos adatokat és a frissített nem klinikai áttekintést. Számos in vitro és in vivo vizsgálat közül egy sem igazolta, hogy a Kytril-nek genotoxikus hatása lenne az emlős sejtekre. Jelenleg megalapozatlannak tekinthetők azok a feltételezések, miszerint a Kytril embereknél rákot okozhat.

A CHMP megjegyzéseinek megfontolása után a forgalomba hozatali engedély jogosultja módosította az 5.3. pont szövegét, figyelembe véve a mg/kg alapon megállapított biztonságossági határértékeket és a vizsgálatok megfelelő időtartamát.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a betérjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében a Kytril-re és kapcsolódó nevekre (lásd I. melléklet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.