

## **II PRIEDAS**

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR  
PAGRINDAS KEISTI PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKĄ,  
ŽENKLINIMĄ IR PAKUOTĖS LAPELĮ**

## Mokslinės išvados

### ***Bendra Kytril ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo santrauka***

Granisetronas, Kytril aktyvusis elementas, yra labai selektyvus 5-hidroksitriptamino (5-HT<sub>3</sub>) receptorių antagonistas ir pasižymi stipriu antiemetiniu poveikiu.

Pirmą kartą Europoje Kytril patvirtintas 1991 m. balandžio 12 d. Prancūzijoje taikant nacionalinę procedūrą. Vėliau nacionalinis patvirtinimas gautas daugelyje ES šalių.

Europoje preparatas tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės (1 mg ir 2 mg) ir injekciniai tirpalai (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml ir 3 mg/5 ml). Ne visose valstybėse narėse gali būti įregistruoti visų stiprumų preparatai.

Kadangi dėl valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų Kytril (granisetronas) buvo įtrauktas į Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės preparatų, kurių charakteristikų santraukas reikia suderinti, sąrašą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalį, Europos Komisija, siekdama panaikinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumus ir taip suderinti skirtingas preparato charakteristikų santraukas visoje ES, Europos vaistų agentūrai pranešė apie oficialų kreipimąsi pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnio 2 dalį.

Pykinimą ir vėmimą patiria dauguma pacientų, kuriems taikoma chemoterapija ir radioterapija, šiuos simptomus galima suskirstyti taip:

- ūminis priepuolis, pasireiškiantis per 24 val. nuo chemoterapijos ar radioterapijos procedūros;
- uždelstas priepuolis, pasireiškiantis praėjus nuo 24 val. iki kelių dienų po chemoterapijos ar radioterapijos procedūros.

Pooperacinis pykinimas ir vėmimas (POPV) apibrėžiamas kaip pykinimas ir (arba) vėmimas, pasireiškiantis per 24 val. po operacijos.

Toliau aptariamas dabartinių Kytril plėvele dengtų tablečių ir injekcinių tirpalų preparato charakteristikų santraukų skyrių, susijusių su klinikiniais tyrimais, derinimas:

#### **4.1 skyrius. Terapinės indikacijos**

CHMP pritarė, kad abiejų formų preparatas (tabletės ir injekcinis tirpalas) būtų vartojamas ūminio chemoterapijos sukkelto pykinimo ir vėmimo (CSPV) ir ūminio radioterapijos sukkelto pykinimo ir vėmimo (RSPV) gydymui ir profilaktikai.

Rinkodaros teisės turėtojo papildomai pateiktais duomenimis pagrindžiamas abiejų formų granisetrono vartojimas tik uždelsto CSPV ir RSPV profilaktikai, bet ne gydymui.

Remiantis pateiktais duomenimis, gydant POPV galima vartoti tik injekcinę Kytril formą. Granisetrono vartojimas per burną gydant POPV nerekomenduojamas.

Atsižvelgiant į CHMP rekomendaciją ir rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymus, susitarta dėl tokios preparato farmacinių formų – tablečių ir injekcinio tirpalo – indikacijos suaugusiesiems formuluotės:

#### **Tabletės:**

*„Kytril plėvele dengtos tabletės skirtos chemoterapijos ir radioterapijos sukkelto ūminio pykinimo ir vėmimo profilaktikai ir gydymui suaugusiesiems.*

*Kytril plėvele dengtos tabletės skirtos chemoterapijos ir radioterapijos sukkelto uždelsto pykinimo ir vėmimo profilaktikai suaugusiesiems.”*

*Injekcinis tirpalas:*

*„Kytril injekcinis tirpalas skirtas:*

*- chemoterapijos ir radioterapijos sukkelto ūminio pykinimo ir vėmimo ir  
- pooperacinio pykinimo ir vėmimo  
profilaktikai ir gydymui suaugusiesiems.*

Kytril injekcinis tirpalas skirtas chemoterapijos ir radioterapijos sukkelto uždelsto pykinimo ir vėmimo profilaktikai.“

#### Vaikų populiacija

Kytril tablečių saugumas ir veiksmingumas vaikams dar nenustatytas ir atitinkamų duomenų nėra.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasiūlė Kytril injekcinį tirpalą skirti ūminio CSPV profilaktikai ir gydymui 2 metų ir vyresniems vaikams, ir tam CHMP pritarė.

Uždelsto CSPV gydymas klinikinuose tyrimuose netirtas. Remdamasis turimais duomenimis, CHMP nepritarė Kytril injekcinio tirpalo vartojimui pagal uždelsto CSPV gydymo ir profilaktikos indikaciją.

Preparato charakteristikų santraukoje nerekomenduojama Kytril injekcinio tirpalo vartoti gydant vaikus, kuriems pasireiškia RSPV ir POPV.

Todėl CHMP pritarė tik Kytril injekcinio tirpalo vartojimo indikacijai vaikams:

*„Kytril injekcinis tirpalas skirtas chemoterapijos sukkelto ūminio pykinimo ir vėmimo profilaktikai ir gydymui 2 metų ir vyresniems vaikams.“*

#### **4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo būdas**

CHMP patvirtino rinkodaros teisės turėtojo pasiūlytą suderintą tekstą dėl tablečių ir injekcinio tirpalo.

Atlikęs turimų duomenų peržiūrą rinkodaros teisės turėtojas padarė išvadą, kad Kytril vartojimas per burną gydant POPV nerekomenduojamas, ir CHMP tam pritarė. Remdamasis rinkodaros teisės turėtojo pateiktais duomenimis, CHMP nusprendė, kad preparato vartojimas į raumenis nepriimtinas.

Kytril tabletėmis nerekomenduojama gydyti vaikų nuo CSPV, RSPV ir POPV, nes nepakanka klinikinio vartojimo patirties.

Tačiau, kaip patvirtino CHMP, Kytril injekcinį tirpalą rekomenduojama vartoti tik ūminio CSPV profilaktikai ir gydymui 2 metų ir vyresniems vaikams. Kytril injekcinio tirpalo negalima rekomenduoti vartoti RSPV ir POPV profilaktikai ir gydymui vaikams, nes tam nepakanka klinikinių duomenų.

Rinkodaros teisės turėtojas taip pat įtraukė CHMP rekomendaciją, kad pacientams, sergantiems kepenų nepakankamumu, Kytril reikia vartoti atsargiai.

#### **4.3 skyrius. Kontraindikacijos**

Vadovaujantis dabartinėmis Europos preparatų charakteristikų santraukų rengimo gairėmis (2009 m. rugsėjo mėn.) įtraukta tokia kontraindikacija: „padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba pagalbinėms medžiagoms“.

Į preparato charakteristikų santrauką kryžminio jautrumo reakcijos neįtrauktos kaip kontraindikacija Kytril vartojimui, bet atitinkama formuluotė įtraukta į ES suderintos preparato charakteristikų santraukos įspėjimų ir atsargumo priemonių skyrių (4.4 skyrius). Tai atitinka preparatų charakteristikų santraukų rengimo gairėse pateiktas rekomendacijas ir formuluotę.

Kadangi tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta, nežinoma, ar granisetronas išsiskiria su pienu. Todėl CHMP pritarė, kad nėštumas ir žindymas neturėtų būti įtrauktas į 4.3 skyrių kaip kontraindikacija, bet šią informaciją reikėtų įtraukti į 4.6 skyrių („Nėštumas ir žindymas“).

#### **4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kadangi gerai žinoma, kad 5-HT<sub>3</sub> antagonistai slopina apatinės žarnyno dalies peristaltiką (tai aprašoma literatūroje), CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui po Kytril vartojimo stebėti pacientus, turinčius poūmės žarnyno obstrukcijos požymių.

CHMP taip pat pritarė pasiūlymui, kad reikia imtis atsargumo priemonių gydant pacientus, kurie taip pat turi širdies veiklos sutrikimų, kuriems atliekama kardiotoksinė chemoterapija ir (arba) yra sutrikęs elektrolitų balansas.

Atsižvelgdamas į teorinę kryžminio jautrumo reakcijų su granisetronu galimybę, rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė į šį preparato charakteristikų santraukos skyrių įtraukti atitinkamą įspėjimą.

#### **4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Skiriant QT intervalą pailginantį vaistą kartu su kitais 5-HT<sub>3</sub> antagonistais, tokiais kaip Kytril, tai turi būti daroma atsargiai. Su QT intervalo pailgėjimu ir 5-HT<sub>3</sub> antagonistais susijusi formuluotė peržiūrėta ir patvirtinta taikant 46 straipsnyje nustatytą procedūrą, ir patvirtinta formuluotė, susijusi su QT<sub>c</sub> intervalo pailgėjimu, įtraukta į 4.5 skyrių bei 4.4 ir 4.8 skyrius.

Yra duomenų, kad savanoriams pavartojus fenobarbitalio dėl kepenų fermentų indukcijos bendrasis į veną suleisto Kytril klirensas iš plazmos padidėjo 25 proc. Todėl ši sąveika įtraukta į 4.5 skyrių.

#### **4.6 skyrius. Nėštumas ir žindymas**

Tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta ir nėra žinoma, ar Kytril išskiriamas su moters pienu. Remdamasis pateiktais duomenimis CHMP pritarė, kad reikėtų vengti vartoti Kytril nėštumo metu.

#### **4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Pasiūlytas preparatų charakteristikos santraukos tekstas atitinka Europos preparatų charakteristikų santraukų rengimo gairėse pateiktas rekomendacijas dėl 4.7 skyriaus.

#### **4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis**

Pagal vaisto kūrimo programą atlikti keturi dvigubai koduoti, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai (tyrimai Nr. 276, 278, 285 ir 503). Atlikta bendra tyrimų Nr. 276 ir 278 analizė.

Terminai „padidėjęs jautrumas“ (pvz., anafilaksinis šokas, dilgėlinė) ir „vidurių užkietėjimas“ įtraukti į siūlomą preparato charakteristikų santrauką, nes jie įtraukti į daugumą preparato charakteristikų santraukų ir vartojami nuorodiniuose tekstuose bei pagrindiniame duomenų lape. Terminas „galvos skausmas“ įtrauktas, nes jis aiškiai apibūdinamas klinikiniuose tyrimuose ir literatūroje kaip labai dažnas nepageidaujamas reiškinys. CHMP taip pat pritarė, kad į preparato charakteristikų santrauką kaip nepageidaujamą reiškinį reikėtų įtraukti nemigą, nes ji tyrime Nr. 285 pasireiškia didesniu nei 2 proc. dažniu, palyginti su placebo vartojimu. Rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasiūlė įtraukti „bėrimą“ kaip neišprastai dažnai pasireiškiančią nepageidaujamą reakciją į vaistą. Remdamasis tik duomenimis apie padidėjusio jautrumo reakciją, CHMP pritarė, kad reikėtų nurodyti ir bėrimą.

Duomenų, kad pacientams, gydomiems Kytril, pasireiškia tokie nepageidaujami reiškiniai, kaip jaudinimasis, nerimas, aritmijos, krūtinės skausmas, koma, svaigulys, skonio jutimo sutrikimas, hipotenzija/hipertenzija, alpimas ir (arba) mieguistumas/snaudulys, anoreksija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, karščiavimas, nuovargis ir silpnumas/astenija/pavargimas, į gripą

panašūs simptomai, pabrinkimas ir skausmas, nepakako, todėl CHMP nutarė, kad šių terminų į preparato charakteristikų santrauką įtraukti nereikia.

Taikant 46 straipsnyje nustatytą procedūrą susitarta dėl toliau pateiktos preparato charakteristikų santraukos formuluotės, susijusios su QT intervalo pailgėjimu: „Kalbant apie kitus 5-HT<sub>3</sub> antagonistus, vartojant Kytril gauta pranešimų apie EKG pakitimus, įskaitant QT intervalo pailgėjimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).“ CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui įtraukti QT intervalo pailgėjimą aprašant atrinktus nepageidaujamus reiškinius, nes pastebėti EKG pakitimai, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, buvo nedideli ir paprastai kliniškai nereikšmingi. Tačiau jie gali tapti reikšmingi tokiems padidintos rizikos pogrupiams, kaip pacientai, kurie taip pat turi širdies sutrikimų, kuriems atliekama kardiotoksinė chemoterapija ir (arba) yra sutrikęs elektrolitų balansas, kaip aprašyta 4.4 skyriuje.

Pasidalijus užduotimis parengtame 2006 m. vasario 19 d. – 2008 m. gruodžio 19 d. periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (SK/H/PSUR/0004/001) minimas pranešimas apie atvejį, kai pavartojus granisetrono atsirado ekstrapiramidinė reakcija. PSUR Nr. 1028611 taip pat išsamiai aprašomas distonijos epizodas, pasireiškęs pavartojus granisetrono. Atsakydamas į neišspręstų klausimų sąrašo klausimus, rinkodaros teisės turėtojas aptarė savo turimus saugumo duomenis bei duomenis iš paskelbtų tyrimų ir gerai žinomų duomenų bazių ir sutarė įtraukti ekstrapiramidines reakcijas į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių kaip nepageidaujamą reiškinį. Atsižvelgdamas į duomenų apie distoniją trūkumą, CHMP su rinkodaros teisės turėtoju susitarė kol kas neįtraukti šio nepageidaujamo poveikio į siūlomą preparato charakteristikų santrauką.

Po tolesnės CHMP diskusijos į preparato charakteristikų santrauką kaip nepageidaujamos reakcijos taip pat įtrauktas viduriavimas (nepageidaujamas reiškinys, apie kurį dažnai buvo pranešama apibendrintų tyrimų Nr. 276 ir 278 metu ir bendroje saugumo duomenų santraukoje) ir kepenų transaminazių kiekio padidėjimas (nurodytas pagrindiniame duomenų lape).

#### **4.9 skyrius. Perdozavimas**

CHMP pritarė rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymui neįtraukti nedaugelyje preparato charakteristikų santraukų išvardytų spėjamų simptomų, bet išlaikyti pagrindiniame duomenų lape pateiktą formuluotę.

#### **5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės**

Nors formuluotė šiek tiek skiriasi, reikšmingų neatitikimų šiame skyriuje nėra. Turimi klinikiniai duomenys laikyti nepakankamai svariais, kad jais būtų galima pagrįsti Kytril skyrimą vaikams, kuriems pasireiškia RSPV ir POPV, gydyti.

#### **5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės**

CHMP nusprendė, jog rinkodaros teisės turėtojo pasiūlyta 5.2 skyriaus formuluotė bus priimtina pridėjus, kad preparato vartojimo per burną, skiriant suaugusiems iki 2,5 karto už rekomenduojamąją didesnę dozę, farmakokinetika yra linijinė, taip pat kad koncentracija plazmoje nėra nedviprasmiškai susijusi tiek su tablečių, tiek su injekcinio tirpalo veikliosios medžiagos antiemetiniu veiksmingumu.

Ištirta vaikų populiacijos vartojant preparatą į veną farmakokinetika, ir pranešta, kad ji panaši į suaugusių pacientų. Atsižvelgdamas į nedidelį su vaikais atliktų klinikinių tyrimų skaičių, CHMP pritarė, kad amžiaus grupės nurodyti nereikia.

### **5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

CHMP prašymu, rinkodaros teisės turėtojas pakartotinai pateikė reprodukcijos duomenis ir atnaujintą neklinikinę apžvalgą. Keli in vitro ir in vivo atlikti tyrimai neįrodė Kytril genotoksinio poveikio žinduolių ląstelėms. Teiginiai, kad Kytril gali žmonėms sukelti vėžį, šiuo metu laikomi nepagrįstais.

Remdamasis CHMP pastabomis, rinkodaros teisės turėtojas pakeitė 5.3 skyriaus formuluotę atsižvelgdamas į saugumo ribas, nustatytas mg/kg duomenų ir atitinkamos tyrimų trukmės pagrindu.

### ***Pagrindas keisti preparatų charakteristikų santrauką, ženklšinimą ir pakuotės lapelį***

Kadangi

- kreipimosi procedūros taikymo sritis buvo susijusi su preparato charakteristikų santraukos, ženklšinimo ir pakuotės lapelio suderinimu;
- rinkodaros teisės turėtojų pasiūlyta preparato charakteristikų santrauka, ženklšinimas ir pakuotės lapelis buvo įvertinti remiantis pateiktais dokumentais ir Komitete vykusia moksline diskusija;

CHMP rekomendavo keisti Kytril ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklšinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede, rinkodaros teises.