

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA,
MARĶĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

Zinātniskie secinājumi

Kytril un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Kytril aktīvā viela granisetrons ir izteikti selektīvs 5-hidroksitriptamīna (5-HT₃) receptoru antagonists un uzrāda spēcīgu iedarbību pret vemšanu.

Eiropā zāles *Kytril* pirmo reizi apstiprināja Francijā 1991. gada 12. aprīlī valsts procedūras ietvaros. Pēc tam zāles tika apstiprinātas lielākajā daļā ES valstu.

Eiropā zāles ir pieejamas apvalkotu tablešu veidā (1 mg un 2 mg) un injekciju šķīdumu veidā (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml un 3 mg/5 ml). Ne visi zāļu stiprumi var būt reģistrēti visās ES dalībvalstīs.

Zāles *Kytril* (granisetrons) tika iekļautas to zāļu sarakstā, kurām jāveic zāļu apraksta saskaņošana. Saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu šo sarakstu ir izveidojusi CMD(h). Saistībā ar dalībvalstu pieņemtajiem atšķirīgajiem lēmumiem Eiropas Komisija informēja Eiropas Zāļu aģentūru par oficiālu pārvērtēšanu saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 30. panta 2. punktu, tādējādi atrisinot radušās informācijas atšķirības starp valstiski apstiprinātajiem zāļu aprakstiem un saskaņojot zāļu aprakstus ES dalībvalstīs.

Slikta dūša un vemšana ir lielākajai daļai pacientu, kuriem tiek veikta ķīmijterapija un staru terapija, un šīs nevēlamās blakusparādības var klasificēt šādi:

- akūta sākšanās; kas notiek 24 stundu laikā pēc sākotnējās ķīmijterapijas vai staru terapijas;
- aizkavēta sākšanās; kas notiek no 24 stundām līdz vairākām dienām pēc sākotnējās ķīmijterapijas vai staru terapijas.

Slikta dūša un vemšana pēc operācijas (PONV) tiek definēta kā slikta dūša un/vai vemšana, kas rodas 24 stundu laikā pēc operācijas.

Tālāk ir aprakstīta esošo zāļu aprakstu saskaņošana attiecībā uz klīniskajiem apakšpunktiem *Kytril* apvalkotajām tabletēm un šķīdumiem injekcijām.

4.1. apakšpunkts — terapeitiskās indikācijas

CHMP apstiprināja akūtas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas (CINV) un staru terapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas (RINV) ārstēšanai un profilaksei, lietojot abas formas — tabletes un injekciju šķīdumu.

Turklāt MAH iesniegti pierādījumi apstiprina granisetrona abu formu lietošanu tikai kavētu CINV un RINV profilaksei, nevis kavētu CINV un RINV ārstēšanai.

Pamatojoties uz sniegtajiem pierādījumiem, *Kytril* šķīdums injekcijām tika atļauts tikai sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai pēc operācijas (PONV). Nav ieteicama granisetrona iekšķīga lietošana PONV ārstēšanai.

Ņemot vērā CHMP ieteikumu un MAH priekšlikumus, pieaugušo indikācijai tika pieņemts tālāk minētais formulējums šādām zāļu formām — tabletēm un šķīdumam injekcijām.

Tabletes

„Kytril apvalkotās tabletes ir indicētas pieaugušajiem ar ķīmijterapiju un staru terapiju saistītas akūtas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai.

Kytril apvalkotās tabletes ir indicētas pieaugušajiem ar ķīmijterapiju un staru terapiju saistītas kavētas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei.”

Šķīdums injekcijām

„Kytril šķīdums injekcijām ir indicēts pieaugušajiem šādu indikāciju profilaksei un ārstēšanai:

- ar ķīmijterapiju un staru terapiju saistīta akūta slikta dūša un vemšana;
- slikta dūša un vemšana pēc operācijas.

Kytril šķīdums injekcijām ir indicēts ar ķīmijterapiju un staru terapiju saistītas kavētas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei.”

Pediatriskā populācija

Šobrīd nav noteikta *Kytril* tablešu drošība un iedarbīgums bērniem, kā arī nav pieejami nekādi dati.

MAH ieteica arī *Kytril* šķīdumu injekcijām bērniem no 2 gadu vecuma akūtas *CINV* profilaksei un ārstēšanai, ko apstiprināja *CHMP*.

Klīniskajos pētījumos nav pētīta kavētas *CINV* ārstēšana. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *CHMP* neapstiprināja *Kytril* šķīduma injekcijām indikāciju kavētas *CINV* ārstēšanai un profilaksei.

Zāļu aprakstā nav ieteikta *Kytril* šķīduma injekcijām ievadīšana bērniem *RINV* vai *PONV* gadījumā.

Tāpēc *Kytril* šķīdumam injekcijām *CHMP* apstiprināja tālāk minēto indikāciju bērniem:

„Kytril šķīdums injekcijām ir indicēts bērniem no 2 gadu vecuma ar ķīmijterapiju saistītas akūtas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei un ārstēšanai.”

4.2. apakšpunkts — devas un lietošanas veids

CHMP apstiprināja *MAH* ieteikto saskaņoto tekstu gan tabletēm, gan šķīdumam injekcijām.

Pārskatot pieejamos datus, *MAH* secināja, ka nav ieteicama *Kytril* iekšķīga lietošana *PONV* gadījumā, ko arī apstiprināja *CHMP*. Pamatojoties uz *MAH* sniegtajiem datiem, *CHMP* neuzskatīja par pieņemamu ievadīšanu intramuskulāri.

Nav pietiekami liela klīniskā pieredze, lai ieteiktu *Kytril* tablešu lietošanu bērniem *CINV*, *RINV* vai *PONV* gadījumā.

Tomēr *CHMP* apstiprināja, ka *Kytril* šķīdums injekcijām ir ieteicams bērniem no 2 gadu vecuma tikai akūtas *CINV* profilaksei un ārstēšanai. Nav pietiekami daudz klīnisko pierādījumu, lai ieteiktu *Kytril* šķīduma injekcijām lietošanu bērniem *RINV* un *PONV* profilaksei un ārstēšanai.

MAH iekļāva arī *CHMP* ieteikumu par to, ka *Kytril* ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

4.3. apakšpunkts — kontrindikācijas

Saskaņā ar pašreizējiem Eiropas zāļu aprakstu norādījumiem (2009. gada septembris), tika iekļauta šāda kontrindikācija: „paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru citu palīgvielu”.

Zāļu aprakstā nav iekļautas krusteniskā jutīguma reakcijas kā *Kytril* kontrindikācija, bet tā vietā ES saskaņotā zāļu apraksta brīdinājumu un piesardzības lietošanā apakšpunktā (4.4. apakšpunktā) ir iekļauts atbilstošs formulējums. Tas ir saskaņā ar zāļu aprakstu norādījumu ieteikumiem un formulējumu.

Tā kā nav pieejami pētījumi par grūtniecēm, nav zināms par granisetrona izdalīšanos pienā. Tāpēc *CHMP* ir apstiprinājusi neiekļaut grūtniecību/zīdīšanas periodu kā kontrindikāciju 4.3. apakšpunktā, bet iekļaut kā informāciju 4.6. apakšpunktā (grūtniecība un zīdīšanas periods.)

4.4. apakšpunkts — īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā ir labi zināms, ka 5-HT₃ antagonisti samazina zarnu kustību, kas ir atspoguļots literatūrā, *CHMP* apstiprināja *MAH* ieteikumu par to, ka pēc *Kytril* lietošanas rūpīgi jānovēro pacienti ar subakūta zarnu nosprostojuma pazīmēm.

CHMP apstiprināja arī ieteikumu par to, ka piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus ar vienlaikus esošu sirds slimību, kardiotsksisku ķīmijterapiju un/vai vienlaikus esošiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem.

Pamatojoties uz teorētiski iespējamajām krusteniskā jutīguma reakcijām ar granisetronu, MAH ir ieteicis šajā zāļu apraksta apakšpunktā iekļaut piesardzības formulējumu.

4.5. apakšpunkts — mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Piesardzība ir jāievēro, ja vienlaikus ar tādiem 5-HT₃ antagonistiem kā *Kytril* tiek lietotas zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu. Formulējums saistībā ar QT intervāla pagarināšanu un 5-HT₃ antagonistiem ir pārskatīts un apstiprināts kā daļa no 46. pantā minētās procedūras, un 4.5 apakšpunktā, kā arī 4.4. un 4.8. apakšpunktā ir minēts apstiprināts formulējums saistībā ar QT intervāla pagarināšanu.

Ir pieejami pierādījumi, ka aknu enzīma inducēšana ar fenobarbitālu brīvprātīgajiem izraisīja intravenozo zāļu *Kytril* kopējā plazmas klīrensa palielinājumu par 25%. Tāpēc 4.5. apakšpunktā ir iekļauta mijiedarbība.

4.6. apakšpunkts — grūtniecība un zīdīšanas periods

Nav pieejami pētījumi par grūtniecēm, un nav zināms par *Kytril* izdalīšanos pienā. Pamatojoties uz uzrādītajiem datiem, CHMP apstiprināja, ka ieteicams izvairīties no *Kytril* lietošanas grūtniecības laikā.

4.7. apakšpunkts — ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus

Ieteiktā zāļu apraksta tekstā ir iekļauti ieteikumi par Eiropas zāļu aprakstu norādījumu 4.7. apakšpunktu.

4.8. apakšpunkts — nevēlamās blakusparādības

Attīstības programmā tika veikti četri dubultakli, randomizēti, placebo kontrolēti klīniskie pētījumi (276., 278., 285. un 503. pētījums). Tika veikta 276. un 278. pētījuma apvienotā analīze.

Ieteiktajā zāļu aprakstā tika iekļauti termini paaugstināta jutība (piem., anafilaksija, nātrene) un aizcietējums, tā kā tie ir iekļauti lielākajā daļā zāļu aprakstu, kā arī to pamato atsauces teksti un CDS. Termins galvassāpes ir iekļauts, jo tas ir skaidri aprakstīts klīniskajos pētījumos un literatūrā kā bieži sastopama nevēlama blakusparādība. CHMP apstiprināja arī to, ka zāļu aprakstā ir jāiekļauj bezmiegs kā nevēlama blakusparādība, tā kā 285. pētījumā tā sastopamība salīdzinājumā ar placebo ir lielāka par 2%. MAH ieteica arī iekļaut izsitumus kā nevēlamu zāļu reakciju ar retu sastopamību. Pamatojoties tikai uz paaugstinātas jutības reakciju, CHMP piekrita, ka izsitumi ir jāiekļauj.

Nebija pietiekami daudz pierādījumu par tādām nevēlamām blakusparādībām kā uzbudinājums, nemiers, aritmija, sāpes krūtīs, koma, reibonis, garšas izmaiņas, hipotensija/hipertensija, ģibonis un/vai miegainums, anoreksija, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, nogurums un nespēks/astēnija/piekusums, gripai līdzīgie simptomi, tūska un sāpes pacientiem, kuri ārstēti ar *Kytril*. Tāpēc CHMP piekrita, ka šos terminus var izņemt no zāļu apraksta.

Atbilstoši 46. panta procedūrai zāļu apraksta formulējums par QT intervāla pagarināšanu ir saskaņots šādi: „Saistībā ar *Kytril* lietošanu ir ziņots par EKG izmaiņām, tostarp QT intervāla pagarināšanu, tāpat kā ar citiem 5-HT₃ antagonistiem”. CHMP apstiprināja MAH ieteikumu ievietot QT intervāla pagarināšanu kā izvēlēto nevēlamo blakusparādību aprakstu, jo novērotās EKG izmaiņas, tostarp QT pagarināšana, bija nelielas un bez klīniska nozīmīguma. Tomēr tās var potenciāli kļūt par nozīmīgām palielināta riska pacientu apakšgrupām, piemēram, pacientiem, kuriem vienlaikus ir sirds slimība, saņem kardiotsksisku ķīmijterapiju vai kuriem vienlaikus ir elektrolītu līdzsvara traucējumi, kā aprakstīts 4.4. apakšpunktā.

Darba dalīšanas periodiski atjaunināms ziņojums par zāļu drošumu (*PSUR*) no 2006. gada 19. februāra līdz 2008. gada 19. decembrim (SK/H/PSUR/0004/001) attiecas uz gadījuma pārskatu par ekstrapiramidālo reakciju pēc granisetrona ievadīšanas. *PSUR* 1028611 minēts arī distonijas gadījums pēc granisetrona lietošanas. Sniedzot atbildes uz neatrisināto jautājumu sarakstu, *MAH* apsprieda savus drošības datus, kā arī datus no publicētajiem pētījumiem un labi zināmām datu bāzēm, un tika akceptēts, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ekstrapiramidālās reakcijas ir jāiekļauj kā nevēlamas blakusparādības. Ņemot vērā datu trūkumu par distoniju, *CHMP* piekrita *MAH* par to, ka pašlaik šī nevēlamā blakusparādība netiek iekļauta ierosinātajā zāļu aprakstā.

Turklāt pēc *CHMP* diskusijām kā nevēlamas reakcijas tika iekļautas arī caureja (visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība apkopotajā 276. un 278. pētījumā un integrētajā drošības kopsavilkumā) un aknu transamināžu aktivitātes palielināšanās (novērots *CDS*).

4.9. apakšpunkts — pārdozēšana

CHMP akceptēja *MAH* ieteikumu neiekļaut hipotētiskus simptomus, kas norādīti dažos zāļu aprakstos, bet saglabāt konsistenci ar *CDS* minēto formulējumu.

5.1. apakšpunkts — farmakodinamiskās īpašības

Lai gan dažos formulējumos ir vērojamas atšķirības, nozīmīgas neatbilstības šajā apakšpunktā nav. Tiek uzskatīts, ka nav pieejams būtiski pietiekams klīnisko datu apjoms, kas pamatotu *Kytril* lietošanu *RINV* un *PONV* ārstēšanai bērniem.

5.2. apakšpunkts — farmakokinētiskās īpašības

CHMP uzskatīja, ka *MAH* ieteiktais formulējums 5.2. apakšpunktā ir pieņemams ar papildinājumu, ka iekšķīgās lietošanas farmakokinētika ir atbilstoša ieteicamās devas 2,5 kārtīgam palielinājumam pieaugušajiem un ka plazmas koncentrācija nav nepārprotami savstarpēji saistīta ar vielas pretvemšanas iedarbību gan tabletēm, gan šķīdumam injekcijām.

Farmakokinētika bērniem, kuriem veikta intravenoza ievadīšana, tika pētīta, un tika ziņots, ka tā ir līdzīga pieaugušo farmakokinētikai. Ņemot vērā dažus klīniskos pētījumus, kas veikti bērniem, *CHMP* piekrita, ka jānorāda vecuma diapazons.

5.3. apakšpunkts — preklīniskie dati par nekaitīgumu

Atbilstoši *CHMP* pieprasījumam *MAH* no jauna iesniedza reprodiktīvos datus un atjaunināto neklīnisko pārskatu. Vairākos *in vitro* un *in vivo* pētījumos netika uzrādīts, ka zālēm *Kytril* ir genotoksiska ietekme uz zīdītāju šūnām. Iespējamība, ka *Kytril* varētu cilvēkiem izraisīt vēzi, šobrīd nav konstatēta.

Ņemot vērā *CHMP* komentārus, *MAH* ir mainījis 5.3. apakšpunkta formulējumu, ņemot vērā drošības robežas, pamatojoties uz mg/kg attiecību un atbilstošajiem pētījumu ilgumiem.

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Tā kā

- pārskatīšanas procedūras mērķis bija zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas saskaņošana;
- reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju vērtēja, ņemot vērā iesniegto dokumentāciju un zinātniskās diskusijas Komitejā;

CHMP ir ieteikusi veikt izmaiņas zāļu reģistrācijas apliecībās attiecībā uz III pielikumā iekļauto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju *Kytril* un sinonimisko nosaukumu zālēm (sk. I pielikumu).