

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E
DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA
DE MEDICAMENTOS**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Kytril e nomes associados (ver Anexo I)

O granisetrom, o ingrediente activo do Kytril, é um antagonista altamente selectivo dos receptores da 5-hidroxitriptamina (5-HT₃) e apresenta uma potente actividade antiemética.

O Kytril foi aprovado pela primeira vez na Europa, em França, a 12 de Abril de 1991, através do procedimento nacional. Posteriormente, a aprovação nacional foi obtida na maioria dos países da UE.

Na Europa, o medicamento está disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película (1 mg e 2 mg) e soluções injectáveis (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml e 3 mg/5 ml). É possível que nem todas as dosagens estejam registadas em todos os Estados-Membros da UE.

Como o Kytril (granisetrom) foi incluído na lista de medicamentos para a harmonização dos RCM elaborada pelo CMD(h), de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros, a Comissão Europeia notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a uma consulta oficial para arbitragem prevista nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências entre os Resumos das Características do Medicamento (RCM) autorizados a nível nacional e, assim, harmonizar os RCM divergentes em toda a UE.

A maior parte dos doentes submetidos a quimioterapia e radioterapia sofre de náuseas e vómitos, que podem ser classificados como:

- Início agudo: a ocorrer no espaço de 24 horas após a administração inicial da quimioterapia ou da radioterapia,
- Início tardio: a ocorrer no espaço de 24 horas a vários dias após a administração da quimioterapia ou da radioterapia.

As náuseas e vómitos no pós-operatório (NVPO) são definidos como náuseas e/ou vómitos com ocorrência no espaço de 24 horas após a cirurgia.

Abordamos de seguida a harmonização dos RCM existentes a nível das secções clínicas, relativamente aos comprimidos revestidos por película e soluções injectáveis do Kytril:

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O CHMP sancionou o tratamento e a prevenção das NVAQ (náuseas e vómitos associados à quimioterapia) e das NVAR (náuseas e vómitos associados à radioterapia) agudos para ambas as formulações – comprimidos e soluções injectáveis.

O titular da AIM forneceu provas adicionais que suportam a utilização do granisetrom apenas na prevenção das NVAQ e NVAR tardios e não no tratamento das NVAQ e NVAR tardios no caso de ambas as formulações.

Com base na evidência fornecida, a utilização do Kytril nas NVPO foi restringida exclusivamente à formulação da solução injectável. Não se recomenda a administração por via oral do granisetrom nas NVPO.

Considerando a recomendação do CHMP e as propostas do titular da AIM, foi acordado o seguinte texto para a indicação em adultos, relativamente às seguintes formas farmacêuticas - comprimidos e soluções injectáveis:

Comprimidos:

"Kytril comprimidos revestidos por película são indicados em adultos para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia."

Kytril comprimidos revestidos por película são indicados em adultos para a prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia."

Solução injectável:

"Kytril solução injectável é indicada em adultos para a prevenção e tratamento de

- náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia e à radioterapia.*
- náuseas e vômitos no pós-operatório.*

Kytril solução injectável é indicada para a prevenção de náuseas e vômitos tardios associados à quimioterapia e à radioterapia."

População pediátrica:

Permanece por estabelecer a segurança e eficácia de Kytril comprimidos em crianças e não existem dados disponíveis.

O titular da AIM propôs também Kytril solução injectável para crianças com idade igual ou superior a 2 anos, para a prevenção e tratamento de NVAQ agudos, que foi aceite pelo CHMP.

O tratamento de NVAQ tardios não foi analisado em ensaios clínicos. Com base nos dados disponíveis, a indicação relativa a Kytril solução injectável no tratamento e prevenção de NVAQ tardios não foi aceite pelo CHMP.

O RCM não recomenda Kytril solução injectável para uso pediátrico nas NVAR e NVPO.

Por conseguinte, a seguinte indicação pediátrica foi aceite pelo CHMP, exclusivamente para Kytril solução injectável:

"Kytril solução injectável é indicado em crianças com idade igual ou superior a 2 anos para a prevenção e tratamento de náuseas e vômitos agudos associados à quimioterapia."

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

O texto harmonizado proposto pelo titular da AIM foi aceite pelo CHMP tanto para os comprimidos, como para a solução injectável.

Na sequência de uma revisão dos dados disponíveis, o titular da AIM concluiu que não deve ser recomendada a utilização de Kytril por via oral nas NVPO, tendo recebido o apoio do CHMP. Com base nos dados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP não considerou aceitável a via de administração intramuscular.

A experiência clínica existente é insuficiente para recomendar a administração de Kytril comprimidos a crianças nas NVAQ, NVAR ou NVPO.

Contudo, conforme acordado pelo CHMP, a administração de Kytril solução injectável é recomendada em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, apenas para a prevenção e tratamento de NVAQ agudos. A evidência clínica existente é insuficiente para recomendar a administração de Kytril solução injectável a crianças para a prevenção e tratamento de NVAR e NVPO.

O titular da AIM também incluiu a recomendação do CHMP de que o Kytril deve ser utilizado com alguma precaução nos doentes com insuficiência hepática.

Secção 4.3 – Contra-indicações

De acordo com a actual norma orientadora europeia relativa ao RCM (Setembro de 2009), foi incluída a seguinte contra-indicação: "hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes".

O RCM não incluiu as reacções de sensibilidade cruzada como uma contra-indicação para o Kytril. Em vez disso, incluiu um texto adequado na secção referente às advertências e precauções (secção 4.4) do RCM harmonizado da UE. Este facto está em conformidade com as recomendações e texto da norma orientadora relativa ao RCM.

Dado que não existem estudos em mulheres grávidas, desconhece-se se o granisetrom é excretado no leite. Por conseguinte, o CHMP sancionou a não inclusão da gravidez/aleitamento como uma contra-indicação na secção 4.3 e a sua inclusão como informação na secção 4.6 (gravidez e aleitamento).

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Dado ser reconhecido o facto de os antagonistas da 5-HT₃ diminuírem a motilidade intestinal, o qual está reflectido na literatura científica, o CHMP sancionou a proposta do titular da AIM no sentido de monitorizar os doentes com sinais de obstrução intestinal subaguda após a administração do Kytril.

O CHMP também sancionou a proposta de que devem ser tomadas precauções nos doentes com co-morbidades cardíacas ou quimioterapia cardiotoxica e/ou anomalias dos electrólitos concomitantes.

Com base na possibilidade teórica de reacções de sensibilidade cruzada com o granisetrom, o titular da AIM propôs a inclusão de declarações de precaução nesta secção do RCM.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção

É necessário tomar precauções ao administrar medicação conhecida por prolongar o intervalo QT, concomitantemente com os antagonistas da 5-HT₃, como o Kytril. O texto relativo ao prolongamento do intervalo QT e aos antagonistas da 5-HT₃ foi revisto e aprovado no âmbito do procedimento ao abrigo do artigo 46.º e o texto aprovado relativo ao prolongamento do intervalo QTc foi incluído tanto na secção 4.5, como nas secções 4.4 e 4.8.

Existe evidência de que a indução de enzimas hepáticas com fenobarbital em voluntários humanos resultou num aumento da depuração plasmática total e do Kytril por via intravenosa de cerca de 25 %. Por conseguinte, esta interacção foi incluída na secção 4.5.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

Não existem estudos em mulheres grávidas e desconhece-se se o Kytril é excretado no leite materno humano. Com base nos dados apresentados, o CHMP concordou que a utilização do Kytril deve, preferencialmente, ser evitada durante a gravidez.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O texto do RCM proposto reflecte as recomendações sobre a secção 4.7 incluídas na norma orientadora europeia relativa ao RCM.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

No âmbito do programa de desenvolvimento, foram realizados quatro estudos clínicos em dupla ocultação, aleatorizados e controlados por placebo (Estudos 276, 278, 285 e 503). Foi realizada uma análise agregada para os estudos 276 e 278.

Os termos hipersensibilidade (por exemplo, anafilaxia e urticária) e obstipação foram incluídos no RCM proposto, dado que estão incluídos na maioria dos RCM, sendo também suportados por textos de referência e pela Folha de Dados Nuclear (CDS, Core Data Sheet). O termo "dor de cabeça" foi

incluído dado que é claramente descrito nos estudos clínicos e na literatura como um acontecimento adverso muito frequente. O CHMP também sancionou a inclusão de insónia no RCM como acontecimento adverso, na medida em que, no estudo clínico 285, ocorreu com uma frequência superior a 2 % em comparação com placebo. O titular da AIM também propôs a inclusão de "exantema cutâneo" como uma reacção adversa medicamentosa pouco frequente. Com base exclusivamente na reacção de hipersensibilidade, o CHMP aceitou a inclusão de exantema cutâneo na lista.

Obteve-se evidência insuficiente relativamente aos acontecimentos adversos agitação, ansiedade, arritmias, dor torácica, coma, tonturas, disgeusia, hipotensão/hipertensão, síncope e/ou sonolência, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, fadiga e fraqueza/astenia/cansaço, sintomas do tipo gripal, edema e dor nos doentes tratados com o Kytril. Por conseguinte, o CHMP concordou que estes termos poderiam ser excluídos do RCM.

O texto do RCM relativo ao prolongamento do intervalo QT foi acordado através do procedimento ao abrigo do artigo 46.º, conforme apresentado de seguida: "Quanto a outros antagonistas da 5-HT₃, foram notificadas alterações do ECG, incluindo o prolongamento do intervalo QT, com o Kytril (ver secções 4.4 e 4.5)." O CHMP sancionou a proposta do titular da AIM no sentido de colocar os prolongamentos do intervalo QT como uma descrição de acontecimentos adversos seleccionados, porque as modificações do ECG observadas, incluindo o prolongamento do intervalo QT, foram menores e, de um modo geral, sem importância clínica. Contudo, podem potencialmente tornar-se significativas nas subpopulações de maior risco, tais como doentes com co-morbilidades cardíacas, doentes a receber quimioterapia cardiotoxica ou doentes com anomalias dos electrólitos concomitantes, conforme descrito na secção 4.4.

O RPS de partilha do trabalho que abrange o período de 19 de Fevereiro de 2006 a 19 de Dezembro de 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) refere-se a um relatório de caso relativo a uma reacção extrapiramidal após a administração do granisetrom. O RPS 1028611 descreve também em pormenor um episódio de distonia após a administração de granisetrom. Em resposta à LdQP (lista de questões pendentes), o titular da AIM discutiu os próprios dados de segurança, bem como os dados incluídos em ensaios publicados e bases de dados devidamente conhecidas, tendo-se acordado a inclusão das reacções extrapiramidais como um acontecimento adverso na secção 4.8 do RCM. Considerando a falta de dados relativos à distonia, o CHMP concordou com o titular da AIM no sentido de, para já, não incluir este efeito indesejável no RCM proposto.

Além disso, após discussão adicional do CHMP, a diarreia (acontecimento adverso notificado com frequência nos estudos agregados 276 e 278 e no resumo integrado da segurança) e as elevações das transaminases hepáticas (observadas na CDS) foram igualmente incluídas como reacções adversas.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM no sentido de não incluir sintomas hipotéticos enumerados numa minoria de RCM e de manter a coerência com o texto apresentado na CDS.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

Apesar da existência de algumas diferenças a nível da redacção, não existem discrepâncias significativas nesta secção. Os dados clínicos não foram considerados suficientemente relevantes para suportar a utilização do Kytril para as NVAR ou as NVPO em doentes pediátricos.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O CHMP considerou que o texto proposto pelo titular da AIM na secção 5.2 é aceitável com a adição de que a farmacocinética da administração oral é linear até 2,5 vezes a dose recomendada em adultos e também de que a concentração plasmática não se correlaciona de forma inequívoca com

a eficácia antiemética da substância, para as formulações tanto dos comprimidos, como da solução injectável.

A farmacocinética na população pediátrica com administração intravenosa foi analisada e descrita como sendo semelhante à observada nos doentes adultos. Tendo em conta os poucos ensaios clínicos realizados em crianças, o CHMP aceitou não ser necessário mencionar uma faixa etária.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Mediante pedido do CHMP, o titular da AIM submeteu novamente os dados de reprodução e uma Apresentação Não-Clínica actualizada. Diversos estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstraram um efeito genotóxico do Kytril em células de mamíferos. Actualmente, considera-se que são infundadas as suspeitas de que o Kytril pode causar cancro nos seres humanos.

Tendo em conta os comentários do CHMP, o texto da secção 5.3 foi alterado pelo titular da AIM, considerando as margens de segurança baseadas em mg/kg e as durações adequadas do estudo.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Kytril e nomes associados (ver Anexo I).