

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Kytril și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Granisetron, ingredientul activ din Kytril, este un antagonist înalt selectiv al receptorilor de 5-hidroxitriptamină (5-HT₃) și prezintă o puternică acțiune antiemetică.

Kytril a fost aprobat în Europa pentru prima dată în Franța, prin intermediul procedurii naționale, la 12 aprilie 1991. Ulterior, s-a obținut aprobare națională în majoritatea țărilor UE.

În Europa, produsul este disponibil sub formă de comprimate filmate (1 mg și 2 mg) și soluții injectabile (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml și 3 mg/5 ml). Este posibil ca nu toate concentrațiile să fie înregistrate în toate statele membre ale UE.

Întrucât Kytril (granisetron) a fost inclus pe lista produselor pentru armonizarea RCP-ului întocmită de CMD(h), în conformitate cu articolul 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, ca urmare a deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre, Comisia Europeană a înștiințat Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, astfel cum a fost modificată, pentru soluționarea divergențelor dintre Rezumatele caracteristicilor produsului (RCP) autorizate la nivel național și pentru armonizarea, astfel, a RCP-urilor divergente din întreaga Uniune Europeană.

Greața și vărsăturile apar la majoritatea pacienților aflați sub chimioterapie și radioterapie și pot fi clasificate astfel:

- Instalare acută; se produc în decurs de 24 de ore de la administrarea inițială a chimioterapiei sau radioterapiei
- Instalare întârziată; se produc în decurs de 24 de ore până la câteva zile de la administrarea chimioterapiei sau radioterapiei

Greața și vărsăturile postoperatorii (GVPO) sunt definite drept greața și/sau vărsăturile care se produc în decurs de 24 de ore de la o intervenția chirurgicală.

Armonizarea RCP-urilor existente în ceea ce privește secțiunile clinice pentru Kytril comprimate filmate și soluții injectabile este discutată mai jos:

Secțiunea 4.1 – Indicații terapeutice

CHMP a aprobat tratamentul și prevenirea GVIC și GVIR pentru ambele formule – comprimate și soluție injectabilă.

Dovezi suplimentare prezentate de DAPP confirmă utilizarea granisetronului doar în prevenirea GVIC și GVIR cu instalare întârziată și nu în tratamentul GVIC și GVIR cu instalare întârziată pentru ambele formule.

Pe baza dovezilor prezentate, utilizarea Kytril în GVPO a fost limitată doar la formula soluției injectabile. Utilizarea granisetronului pe cale orală în GVPO nu este recomandată.

Luând în considerare recomandarea CHMP și propunerile DAPP, următoarea formulare a fost acceptată pentru indicația la adulți pentru următoarele forme farmaceutice – comprimate și soluție injectabilă:

Comprimate:

„Kytril comprimate filmate este indicat la adulți pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor acute asociate cu chimioterapia și radioterapia.

Kytril comprimate filmate este indicat la adulți pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor întârziate asociate cu chimioterapia și radioterapia.”

Soluție injectabilă:

„Kytril soluție injectabilă este indicat la adulți pentru prevenirea și tratamentul

- grețurilor și vărsăturilor acute asociate cu chimioterapia și radioterapia.*
- grețurilor și vărsăturilor postoperatorii.*

Kytril soluție injectabilă este indicat pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor întârziate asociate cu chimioterapia și radioterapia.”

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea comprimatelor de Kytril la copii nu au fost încă stabilite și nu există date disponibile.

De asemenea, DAPP a propus Kytril soluție injectabilă la copiii cu vârsta de minim 2 ani pentru prevenirea și tratamentul GVIC cu instalare acută, indicație acceptată de CHMP.

Tratamentul GVIC cu instalare întârziată nu a fost investigat în studii clinice. Pe baza datelor disponibile, indicația pentru Kytril soluție injectabilă în tratamentul și prevenirea GVIC cu instalare întârziată nu a fost acceptată de CHMP.

RCP-ul nu recomandă administrarea soluției injectabile de Kytril la copii și adolescenți în GVIR și GVPO.

În consecință, următoarea indicație pediatrică a fost acceptată de CHMP doar pentru Kytril soluție injectabilă:

„Kytril soluție injectabilă este indicat la copii cu vârsta de minim 2 ani pentru prevenirea și tratamentul grețurilor și vărsăturilor acute asociate cu chimioterapia.”

Secțiunea 4.2 - Doze și mod de administrare

Textul armonizat propus de DAPP a fost acceptat de CHMP atât pentru comprimate, cât și pentru soluția injectabilă.

În urma unei evaluări a datelor disponibile, DAPP a concluzionat că utilizarea Kytril pe cale orală în GVPO nu ar trebui recomandată, fapt confirmat de CHMP. Pe baza datelor prezentate de DAPP, calea de administrare intramusculară nu a fost considerată acceptabilă de către CHMP.

Nu există experiență clinică suficientă pentru a recomanda administrarea comprimatelor de Kytril la copii pentru GVIC, GVIR sau GVPO.

Cu toate acestea, astfel cum a fost acceptat de CHMP, administrarea soluției injectabile de Kytril este recomandată pentru copiii cu vârsta de minim 2 ani doar pentru prevenirea și tratamentul GVIC cu instalare acută. Nu există dovezi clinice suficiente pentru a recomanda administrarea soluției injectabile de Kytril la copii în prevenirea și tratamentul GVIR și GVPO.

Recomandarea CHMP cu privire la utilizarea Kytril cu un anumit grad de prudență la pacienții cu insuficiență hepatică a fost, de asemenea, inclusă de DAPP.

Secțiunea 4.3 – Contraindicații

În conformitate cu orientările europene actuale privind RCP-ul (septembrie 2009), a fost inclusă următoarea contraindicație: „hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți”.

RCP-ul nu a inclus reacții de sensibilitate încrucișată drept contraindicație pentru Kytril, dar a inclus în schimb o formulare corespunzătoare în secțiunea de atenționări și precauții (secțiunea 4.4) din RCP-ul UE armonizat. Aceasta este în concordanță cu recomandările și formularea orientărilor privind RCP-ul.

Întrucât nu există studii efectuate la femeile gravide, nu se cunoaște dacă granisetron se excretă în lapte. Prin urmare, CHMP a aprobat neinclusiunea sarcinii/alăptării drept contraindicație la secțiunea 4.3, ci ca informație la secțiunea 4.6 (sarcina și alăptarea).

Secțiunea 4.4 - Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Întrucât este binecunoscut faptul că antagoniștii 5-HT₃ scad motilitatea intestinală, fapt reflectat în literatura de specialitate, CHMP a aprobat propunerea DAPP ca pacienții cu semne de obstrucție intestinală subacută să fie monitorizați în urma administrării de Kytril.

De asemenea, CHMP a aprobat propunerea de a se da dovadă de prudență la pacienții cu comorbidități cardiace sau chimioterapie cardiotoxică și/sau anomalii electrolitice concomitente.

Pe baza posibilității teoretice a unor reacții de sensibilitate încrucișată cu granisetron, DAPP a propus includerea unei formulări de atenționare în această secțiune a RCP-ului.

Secțiunea 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesar să se dea dovadă de prudență la administrarea de medicamente, despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, concomitent cu antagoniști 5-HT₃ cum este Kytril.

Formularea referitoare la prelungirea intervalului QT și antagoniștii 5-HT₃ a fost reexaminată și aprobată în cadrul procedurii inițiate în temeiul articolului 46, iar formularea aprobată referitoare la prelungirea intervalului QTc a fost inclusă în secțiunea 4.5, precum și în secțiunile 4.4 și 4.8.

Există dovezi că inducerea enzimelor hepatice cu fenobarbital la voluntari umani a determinat o creștere a clearance-ului plasmatic total și a nivelului intravenos de Kytril de aproximativ 25%. Prin urmare, această interacțiune este inclusă în secțiunea 4.5.

Secțiunea 4.6 - Sarcina și alăptarea

Nu există studii efectuate la femei gravide și nu se cunoaște dacă Kytril se excretă în laptele matern la om. Pe baza datelor prezentate, CHMP a fost de acord că ar fi preferabil să se evite utilizarea Kytril în timpul sarcinii.

Secțiunea 4.7 - Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Textul propus al RCP-ului reflectă recomandările referitoare la secțiunea 4.7 din orientările europene privind RCP-ul.

Secțiunea 4.8 - Reacții adverse

În cadrul programului de dezvoltare, au fost desfășurate patru studii clinice în regim dublu-orb, randomizate, controlate prin placebo (studiile 276, 278, 285 și 503). O analiză comasată a fost efectuată pentru studiile 276 și 278.

Termenii „hipersensibilitate” (de exemplu, anafilaxie, urticarie) și „constipație” au fost incluși în RCP-ul propus, întrucât sunt incluși în majoritatea RCP-urilor și sunt, de asemenea, confirmați de textele menționate ca referințe și de CDS. Termenul „cefalee” a fost inclus deoarece este descris în mod clar în studiile clinice și literatura de specialitate drept reacție adversă foarte frecventă. De asemenea, CHMP a aprobat includerea „insomniei” în RCP ca reacție adversă, deoarece se produce cu o frecvență mai mare de 2% în comparație cu placebo în studiul clinic 285. DAPP a propus, de asemenea, includerea „erupției cutanate” ca reacție adversă la medicament cu frecvență mai scăzută. Exclusiv pe baza reacției de hipersensibilitate, CHMP a fost de acord ca „erupția cutanată” să fie, de asemenea, inclusă.

Nu existau dovezi suficiente pentru reacțiile adverse agitație, anxietate, aritmii, durere toracică, comă, amețeli, disgeuzie, hipotensiune arterială/hipertensiune arterială, sincopă și/sau moleșeală/somnolență, anorexie, greață, vărsături, durere abdominală, febră, oboseală și slăbiciune/astenie/extenuare, simptome asemănătoare gripei, edem și durere la pacienții tratați cu Kytril și, prin urmare, CHMP a fost de acord că acești termeni ar putea fi excluși din RCP.

Formularea din RCP privind prelungirea intervalului QT a fost acceptată prin intermediul procedurii inițiate în temeiul articolului 46, după cum urmează: „Ca și în cazul altor antagoniști 5-HT₃, au fost raportate modificări ale EKG-ului, inclusiv prelungirea intervalului QT, în asociere cu Kytril (vezi pct. 4.4 și 4.5).” CHMP a aprobat propunerea DAPP de a include prelungirile intervalului QT ca descriere a unor reacții adverse selectate, deoarece modificările observate ale EKG-ului, inclusiv prelungirea intervalului QT, au fost minore și, în general, fără semnificație clinică. Acestea pot deveni însă semnificative la subpopulații cu risc crescut, cum ar fi pacienți cu comorbidități cardiace, pacienți care primesc chimioterapie cardiotoxică sau pacienți care prezintă anomalii electrolitice concomitente, conform descrierii de la secțiunea 4.4.

Perioada de acoperire a RPAS-urilor întocmite în cooperare, 19 februarie 2006-19 decembrie 2008 (SK/H/RPAS/0004/001), se referă la un raport de caz al unei reacții extrapiramidale în urma administrării de granisetron. RPAS-ul 1028611 detaliază, de asemenea, un episod de distonie în asociere cu granisetron. Drept răspuns la lista de probleme nerezolvate, DAPP a discutat pe marginea propriilor sale date de siguranță, precum și a datelor din studii publicate și din baze de date binecunoscute și s-a stabilit ca reacțiile extrapiramidale să fie incluse ca reacție adversă la secțiunea 4.8 din RCP. Având în vedere lipsa datelor pentru distonie, CHMP a fost de acord cu DAPP să nu se includă această reacție adversă în RCP-ul propus în momentul de față.

În plus, în urma unor discuții suplimentare din cadrul CHMP, diareea (reacție adversă frecvent raportată în studiile comasate 276 și 278 și în rezumatul integrat privind siguranța) și creșterile transaminazelor hepatice (observate în CDS) au fost, de asemenea, incluse ca reacții adverse.

Secțiunea 4.9 – Supradozaj

Propunerea DAPP de a nu include simptomele ipotetice enumerate în câteva RCP-uri, ci de a rămâne consecvent cu formularea prezentată în CDS a fost acceptată de CHMP.

Secțiunea 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

În pofida unor diferențe de formulare, nu există discrepanțe semnificative în această secțiune. Datele clinice nu au fost considerate suficient de substanțiale pentru a justifica utilizarea Kytril în GVIR sau GVPO la copii și adolescenți.

Secțiunea 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

CHMP a considerat că formularea propusă de DAPP la secțiunea 5.2 este acceptabilă, cu adăugarea faptului că farmacocinetica administrării orale este liniară până la de 2,5 ori doza recomandată la adulți și că, de asemenea, concentrația plasmatică nu se corelează univoc cu eficacitatea antiemetică a substanței pentru ambele formule, comprimate și soluție injectabilă.

Farmacocinetica la copii și adolescenți cu administrare intravenoasă a fost studiată și raportată a fi similară cu cea de la pacienții adulți. Având în vedere puținele studii clinice efectuate la copii, CHMP a fost de acord că nu este necesar să se menționeze intervalul de vârstă.

Secțiunea 5.3 - Date preclinice de siguranță

La cererea CHMP, DAPP a retransmis datele reproductive și o prezentare generală non-clinică actualizată. Mai multe studii *in vitro* și *in vivo* nu au indicat un efect genotoxic al Kytril asupra celulelor de mamifere. Implicațiile potrivit cărora Kytril ar putea cauza cancer la om sunt, în prezent, considerate drept nefondate.

Luând în considerare observațiile CHMP, formularea de la secțiunea 5.3 a fost modificată de DAPP, ținând seama de marjele de siguranță bazate pe mg/kg și duratele adecvate ale studiilor.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- obiectul procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului
- rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației prezentate și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului

CHMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt prezentate în Anexa III pentru Kytril și denumirile asociate (vezi Anexa I).