

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA
GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA
UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Kytril in povezanih imen (glejte Dodatek I)

Granisetron, zdravilna učinkovina v zdravilu Kytril, je visoko selektivni antagonist receptorjev 5-hidroksitriptamina (5-HT₃), ki kaže močno antiemetično delovanje.

Zdravilo Kytril so v Evropi prvič odobrili v Franciji z nacionalnim postopkom dne 12. aprila 1991. Nato je bilo nacionalno dovoljenje pridobljeno v večini držav EU.

V Evropi je zdravilo na voljo v obliki filmsko obloženih tablet (1 mg in 2 mg) in raztopin za injiciranje (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml in 3 mg/5 ml). Vse jakosti morda niso registrirane v vseh državah članicah EU.

Ker je bilo zaradi različnih nacionalnih odločitev držav članic zdravilo Kytril (granisetron) vključeno na seznam zdravil za uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki ga je v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, pripravil CMD(h); je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30(2) Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, da bi odpravili razlike med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila in uskladili različne povzetke glavnih značilnosti zdravila po vsej EU.

Slabost in bruhanje se pojavita pri večini bolnikov, ki se zdravijo s kemoterapijo in radioterapijo, ter se lahko opredelita kot:

- akuten pojav, ki nastopi v 24 urah po začetnem odmerku kemoterapije ali radioterapije;
- zakasnel pojav, ki nastopi od 24 ur do nekaj dni po odmerku kemoterapije ali radioterapije.

Pooperacijska slabost in bruhanje (PONV) sta opredeljena kot slabost in/ali bruhanje, ki se pojavi v 24 urah po operaciji.

Uskladitev obstoječih povzetkov glavnih značilnosti zdravila v zvezi s kliničnimi poglavji za zdravilo Kytril, filmsko obložene tablete in raztopine za injiciranje, je predstavljena v nadaljevanju:

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

CHMP je potrdil zdravljenje in preprečevanje akutne CINV (s kemoterapijo povzročeni slabost in bruhanje) in RINV (z radioterapijo povzročeni slabost in bruhanje) za obe formulaciji – tablete in raztopino za injiciranje.

Nadaljnji dokazi, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, prav tako podpirajo uporabo granisetrona samo pri preprečevanju zakasnele CINV in RINV, ne pa tudi pri zdravljenju zakasnele CINV in RINV za obe formulaciji.

Na podlagi predloženih dokazov je bila uporaba zdravila Kytril pri PONV omejena samo na formulacijo raztopine za injiciranje. Peroralna uporaba granisetrona pri PONV ni priporočljiva.

Ob upoštevanju priporočil CHMP in predlogov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bilo za farmacevtski obliki – tablete in raztopina za injiciranje – usklajeno naslednje besedilo za indikacijo pri odraslih:

Tablete:

„Filmsko obložene tablete Kytril so indicirane pri odraslih za preprečevanje in zdravljenje akutnih slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo in radioterapijo.“

Filmsko obložene tablete Kytril so indicirane pri odraslih za preprečevanje zakasnelih slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo in radioterapijo.“

Raztopina za injiciranje:

„Raztopina za injiciranje Kytril je indicirana pri odraslih za preprečevanje in zdravljenje

- akutnih slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo in radioterapijo;*
- pooperacijskih slabosti in bruhanja.*

Raztopina za injiciranje Kytril je indicirana za preprečevanje zakasnelih slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo in radioterapijo.“

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost tablet Kytril pri otrocih še nista bili dokazani in na voljo niso nobeni podatki.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je tudi predlagal, da se raztopina za injiciranje Kytril lahko uporablja za preprečevanje in zdravljenje akutne CINV pri otrocih, starih dve leti in več, kar je CHMP potrdil.

Zdravljenja zakasnele CINV niso preučevali v kliničnih preskušanjih. Na podlagi razpoložljivih podatkov CHMP ni potrdil indikacije za zdravljenje in preprečevanje zakasnele CINV za raztopino za injiciranje Kytril.

V povzetku glavnih značilnosti zdravila ni priporočena uporaba raztopine za injiciranje Kytril za pediatrično uporabo pri RINV in PONV.

Tako je CHMP potrdil naslednjo pediatrično indikacijo samo za raztopino za injiciranje Kytril:

„Raztopina za injiciranje Kytril je indicirana pri otrocih, starih 2 leti in več, za preprečevanje in zdravljenje akutnih slabosti in bruhanja, povezanih s kemoterapijo.“

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Usklajeno predlagano besedilo, ki ga je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP potrdil za tablete in raztopino za injiciranje.

Po pregledu razpoložljivih podatkov je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sklenil, da peroralna uporaba zdravila Kytril pri PONV ni priporočljiva, kar je potrdil tudi CHMP. Na podlagi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, je CHMP menil, da intramuskularna uporaba ni sprejemljiva.

Trenutno ni zadostnih kliničnih izkušenj, na podlagi katerih bi bilo mogoče priporočiti uporabo tablet Kytril pri otrocih s CINV, RINV ali PONV.

Vendar pa je CHMP potrdil, da je uporaba raztopine za injiciranje Kytril priporočena za uporabo pri otrocih, starih dve leti in več, vendar samo za preprečevanje in zdravljenje akutne CINV. Ni zadostnih kliničnih dokazov, na podlagi katerih bi bilo mogoče priporočiti uporabo raztopine za injiciranje Kytril pri otrocih za preprečevanje in zdravljenje RINV in PONV.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je vključil tudi priporočilo CHMP, da je treba zdravilo Kytril pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati z nekaj previdnosti.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

V skladu z veljavno evropsko smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila (september 2009) so bile vključene naslednje kontraindikacije: „preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.“

V povzetek glavnih značilnosti zdravila Kytril kot kontraindikacija niso bile vključene reakcije navzkrižne občutljivosti, namesto tega pa je bilo ustrezno besedilo dodano v poglavje z opozorili in previdnostnimi ukrepi (poglavje 4.4) usklajenega povzetka glavnih značilnosti zdravila na ravni EU. Besedilo je v skladu s priporočili in besedilom smernice za povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Ker pri nosečnicah niso bile izvedene nobene študije, ni znano, ali se granisetron izloča v mleko. CHMP je tako potrdil, da se nosečnost/dojenje ne vključi kot kontraindikacija v poglavje 4.3, ampak kot informacija v poglavje 4.6 (nosečnost in dojenje).

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker je dobro znano, da antagonisti 5-HT₃ zmanjšujejo gibljivost črevesja, kar je razvidno tudi iz literature, je CHMP potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba bolnike s subakutno obstrukcijo črevesja po uporabi zdravila Kytril spremljati.

CHMP je potrdil tudi predlog, da je potrebna previdnost pri bolnikih s sočasnimi srčnimi obolenji, bolnikih, ki prejemajo kardiotskično kemoterapijo, in/ali bolnikih s sočasnimi elektrolitskimi motnjami.

Na podlagi teoretične možnosti za pojav reakcij navzkrižne občutljivosti ob uporabi granisetrona je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal vključitev opozorilnega besedila v to poglavje povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri dajanju zdravila, za katero je znano, da podaljšuje interval QT, sočasno z antagonisti 5-HT₃, kot je zdravilo Kytril, je potrebna previdnost. Besedilo v zvezi s podaljšanjem intervala QT in antagonisti 5-HT₃ je bilo pregledano in odobreno kot del postopka v skladu s členom 46, potrjeno besedilo glede podaljšanja intervala QTc pa je bilo vključeno v poglavje 4.5 ter v poglavji 4.4 in 4.8.

Na voljo so dokazi, da je indukcija jetrnih encimov s fenobarbitalom pri prostovoljcih povzročila povečanje celotnega plazemskega očistka intravenoznega zdravila Kytril za približno 25 %. Zato je ta interakcija vključena v poglavje 4.5.

Poglavje 4.6 – Nosečnost in dojenje

Pri nosečnicah niso bile izvedene nobene študije in ni znano, ali se zdravilo Kytril izloča v človeško mleko. Na podlagi predstavljenih podatkov je CHMP potrdil, da se je med nosečnostjo bolje izogibati uporabi zdravila Kytril.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Predlagano besedilo povzetka glavnih značilnosti zdravila odraža priporočila v zvezi s poglavjem 4.7 v evropski smernici za povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

V razvojnem programu so bile izvedene štiri dvojno slepe s placebom nadzorovane randomizirane klinične študije (študije 276, 278, 285 in 503). Izvedena je bila združena analiza za študiji 276 in 278.

Izraza preobčutljivost (na primer anafilaksa, urtikarija) in zaprtje sta bila vključena v predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila, saj sta vključena v večino povzetkov glavnih značilnosti zdravila, potrjujejo pa ju tudi referenčna besedila in podatkovni list s temeljnimi podatki. Vključen je bil izraz „glavobol“, saj je v kliničnih študijah in literaturi jasno opisan kot zelo pogost neželeni učinek. CHMP je tudi potrdil, da je treba v povzetek glavnih značilnosti zdravila kot neželeni učinek vključiti nespečnost, saj se v klinični študiji 285 pojavlja s pogostnostjo, ki je v primerjavi s placebom večja za 2 %. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal tudi, da se med neželene učinke zdravila z občasno pogostnostjo vključijo „izpuščaji“. Zgolj na podlagi reakcije preobčutljivosti je CHMP potrdil, da se na seznam vključijo tudi izpuščaji.

Ker ni bilo zadostnih dokazov, na podlagi katerih bi bilo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kytril, kot neželene učinke mogoče potrditi vznemirjenost, tesnobo, aritmije, bolečine v prsih, komo, omotico, disgevizijo, hipotenzijo/hipertenzijo, sinkopo in/ali dremavost/zaspanost, anoreksijo,

slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, povišano telesno temperaturo, utrujenost in oslabelost/šibkost/utrujenost, simptome, podobne gripi, edem in bolečine, se je CHMP strinjal, da se ti izrazi lahko izbrišejo iz povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Besedilo o podaljšanju intervala QT v povzetku glavnih značilnosti zdravila je bilo potrjeno s postopkom v skladu s členom 46 in se glasi: „Kot pri drugih antagonistih 5-HT₃ so tudi pri uporabi zdravila Kytril poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5).“ CHMP je potrdil predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se podaljšanje intervala QT vključi v opis izbranih neželenih učinkov, saj so bile opažene spremembe EKG, vključno s podaljšanjem intervala QT, manj pomembne in na splošno brez kliničnega pomena. Vendar pa obstaja možnost, da postanejo te spremembe pomembne pri podskupinah s povečanim tveganjem, kot so bolniki s sočasnimi srčnimi obolenji, bolniki, ki prejemajo kardiotoksično kemoterapijo, ali bolniki s sočasnimi elektrolitskimi motnjami, kot je navedeno v poglavju 4.4.

Skupno dopolnjeno redno poročilo o varnosti zdravila za obdobje od 19. februarja 2006 do 19. decembra 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) navaja klinični primer ekstrapiramidalne reakcije po uporabi granisetrona. V PSUR 1028611 so navedene tudi informacije o epizodi distonije po uporabi granisetrona. V odgovorih na seznam nerešenih vprašanj je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom obravnaval tako lastne podatke o varnosti kot tudi podatke iz objavljenih preskušanj in dobro znanih podatkovnih zbirk in dogovorjeno je bilo, da se ekstrapiramidalne reakcije vključijo kot neželeni učinek v poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Zaradi pomanjkanja podatkov v zvezi z distonijo se je CHMP strinjal z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da se v tem trenutku ta neželeni učinek ne vključi v predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Po nadaljnji razpravi v CHMP sta bila med neželene učinke vključena tudi driska (neželeni učinek, o katerem so pogosto poročali v združenih študijah 276 in 278 ter v celostnem povzetku varnosti) in zvišanje jetrnih transaminaz (opaženo na podatkovnem listu s temeljnimi podatki).

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

CHMP je sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da se hipotetični simptomi, ki so bili navedeni v manjšem številu povzetkov glavnih značilnosti zdravila, ne vključijo, in da se ohrani skladnost z besedilom na podatkovnem listu s temeljnimi podatki.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Čeprav je bilo v besedilu nekaj razlik, večjih razhajanj v tem poglavju ni bilo. Klinični podatki niso bili dovolj pomembni, da bi podprli uporabo zdravila Kytril pri pediatričnih bolnikih z RINV ali PONV.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

CHMP je menil, da je predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za poglavje 5.2 sprejemljivo z dopolnitvijo, da je farmakokinetika pri peroralni uporabi linearna do 2,5-kratnega priporočenega odmerka pri odraslih ter da plazemska koncentracija ni jasno povezana z antiemetično učinkovitostjo snovi tako pri formulaciji tablet kot pri formulaciji raztopine za injiciranje.

Raziskali so tudi farmakokinetiko pri pediatrični populaciji po intravenskem dajanju in poročali, da je bila podobna tisti pri odraslih bolnikih. Glede na majhno število izvedenih kliničnih preskušanj pri otrocih se je CHMP strinjal, da ni treba navajati starostnega razpona.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Na zahtevo CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ponovno predložil podatke o reprodukciji in posodobljeni neklinični pregled. Več študij in vitro ter in vivo ni pokazalo nobenega genotoksičnega učinka zdravila Kytril na celice sesalcev. Navedbe, da bi lahko zdravilo Kytril pri ljudeh povzročalo raka, tako veljajo za neutemeljene.

Ob upoštevanju pripomb CHMP je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dopolnil besedilo poglavja 5.3, tako da je upošteval varnostne meje na podlagi razmerja mg/kg in ustrezno trajanje študij.

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- Namen napotitve je bila uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili ocenjeni na osnovi predložene dokumentacije in strokovne razprave v Odboru.

CHMP je priporočil dopolnitev dovoljenj za promet z zdravilom Kytril in povezanimi imeni (glejte Dodatek I), za katere so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo navedeni v Dodatek III.