

BILAGA II

EMA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Kytril och associerade namn (se bilaga I)

Granisetron, den aktiva beståndsdel i Kytril, är en starkt selektiv antagonist till 5-hydroxytryptaminreceptorer (5-HT₃-receptorer) och har en starkt antiemetisk effekt.

Frankrike var det första land i Europa som godkände Kytril, vilket gjordes genom ett nationellt förfarande den 12 april 1991. Nationella godkännanden har därefter erhållits i de flesta av EU:s medlemsländer.

Produkten finns i EU som filmdragerade tabletter (1 mg och 2 mg) och som injektionsvätska, lösning (1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml, 3 mg/1 ml och 3 mg/5 ml). Alla styrkor har eventuellt inte registrerats i alla medlemsstater.

Samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel har utarbetat en förteckning över produkter vars produktresumé skulle harmoniseras i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG i dess ändrade lydelse. Eftersom Kytril (granisetron) ingår i denna förteckning och på grund av de skiftande nationella beslut som fattats av medlemsstaterna underrättade kommissionen Europeiska läkemedelsmyndigheten om en officiell hänskjutning i enlighet med artikel 30.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för att åtgärda olikheterna hos de nationellt godkända produktresuméerna och därmed harmonisera dessa i hela EU.

Illamående och kräkningar är något som de flesta patienter som genomgår cytostatika- och strålbehandling upplever och kan indelas i

- akuta: uppträder inom 24 timmar efter initial administrering av cytostatika eller strålbehandling,
- fördröjda: uppträder 24 timmar till flera dagar efter administrering av cytostatika eller strålbehandling.

Postoperativt illamående och kräkningar (*postoperative nausea and vomiting, PONV*) definieras som illamående och/eller kräkningar inom 24 timmar efter ett operativt ingrepp.

Nedan redogörs för harmoniseringen av befintliga produktresuméer för Kytril filmdragerade tabletter och injektionslösningar när det gäller de kliniska avsnitten.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

CHMP godkände behandling och förebyggande av akut cytostatikautlöst och strålbehandlingsutlöst illamående för båda formuleringarna, tabletter såväl som injektionslösning.

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram ytterligare belegg till stöd för användning av granisetron enbart för förebyggande av fördröjt cytostatikautlöst eller strålbehandlingsutlöst illamående och inte för behandling av sådant illamående.

Grundat på de inlämnade uppgifterna begränsades användningen av Kytril vid postoperativt illamående till endast injektionslösningen. Oral användning av granisetron vid postoperativt illamående rekommenderas inte.

Med beaktande av CHMP:s rekommendation och förslagen från innehavaren av godkännande för försäljning beslutades om följande ordalydelse för indikationen för vuxna, vid följande läkemedelsformuleringar – tabletter och injektionslösning:

Tabletter

Kytril filmdragerade tabletter är indicerade till vuxna för förebyggande och behandling av akut illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling och strålbehandling.

Kytril filmdragerade tabletter är indicerade till vuxna för förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling och strålbehandling.

Injektionslösning

Kytril injektionslösning är indicerad till vuxna för förebyggande och behandling av

- akut illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling och strålbehandling,*
- postoperativt illamående och kräkningar.*

Kytril injektionslösning är indicerat för förebyggande av fördröjt illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling och strålbehandling.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kytril tabletter för barn har ännu inte fastställts och inga data finns tillgängliga.

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att Kytril injektionslösning också skulle användas till barn i åldern 2 år och däröver för förebyggande och behandling av akut cytostatikautlöst illamående, vilket godkändes av CHMP.

Behandling av fördröjt cytostatikautlöst illamående har inte undersökts i några kliniska prövningar. Grundat på tillgängliga data godkände CHMP inte Kytril för indikationen förebyggande och behandling av fördröjt cytostatikautlöst illamående.

I produktresumén rekommenderas inte administrering av Kytril injektionslösning till barn vid strålningsutlöst eller postoperativt illamående.

CHMP beslutade därför om följande pediatrika indikation för enbart Kytril injektionslösning:

Kytril injektionslösning är indicerad för barn i åldern 2 år och däröver för förebyggande och behandling av akut illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Den harmoniserade text som föreslogs av innehavaren av godkännande för försäljning godkändes av CHMP för både tabletter och injektionslösning.

Efter en granskning av tillgängliga data drog innehavaren av godkännande för försäljning slutsatsen att oral användning av Kytril vid postoperativt illamående och kräkningar inte skulle rekommenderas, vilket också stöddes av CHMP. På grundval av de data som inlämnats av innehavaren av godkännande för försäljning kunde intramuskulär administrering inte godkännas av CHMP.

Det finns inte tillräcklig klinisk erfarenhet för att rekommendera administrering av Kytril tabletter till barn vid cytostatikautlöst, strålningsutlöst eller postoperativt illamående och kräkningar.

CHMP beslutade emellertid att administrering av Kytril injektionslösning kan rekommenderas till barn i åldern 2 år och däröver, enbart för förebyggande och behandling av akut cytostatikautlöst illamående och kräkningar. Det finns inte tillräckliga kliniska belegg för att rekommendera administrering av Kytril injektionslösning till barn för att förebygga och behandla strålbehandlingsutlöst eller postoperativt illamående och kräkningar.

CHMP:s rekommendation att Kytril bör användas med viss försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion inkluderades också av innehavaren av godkännande för försäljning.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

I enlighet med de gällande riktlinjerna för produktresuméer (september 2009) inkluderades följande kontraindikation: "överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne".

I produktresumén anges inte korssensitivitet som en kontraindikation för Kytril. I stället ingår lämplig varningstext under avsnittet om varningar och försiktighet (avsnitt 4.4) i den EU-harmoniserade produktresumén. Detta följer rekommendationer och ordalydelse i riktlinjerna för produktresuméer.

Eftersom inga studier har utförts på gravida kvinnor är det okänt om granisetron utsöndras i bröstmjolk. CHMP godkänner därför att graviditet eller amning inte ska ingå som en kontraindikation under avsnitt 4.3 utan i stället anges som information i avsnitt 4.6 (Fertilitet, graviditet och amning).

Avsnitt 4.4 – Varningar och försiktighet

Eftersom det är väl känt att 5-HT₃-antagonister sänker tarmmotiliteten, vilket också visats i litteraturen, godkände CHMP förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att patienter med tecken på subakut tarmobstruktion bör övervakas efter administrering av Kytril.

CHMP godkände också förslaget att försiktighet bör iaktas om patienterna har någon kardiell komorbiditet, genomgår kardiotoxisk cytostatikabehandling och/eller har samtidiga onormala elektrolytvärden.

Grundat på den teoretiska möjligheten för korssensitivitetsreaktioner för granisetron föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att en uppmaning om försiktighet skulle inkluderas i detta avsnitt av produktresumén.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet behöver iaktas då ett läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet ges samtidigt med 5-HT₃-antagonister som Kytril. Texten om QT-förlängning och 5-HT₃-antagonister har setts över och godkänts som en del av ett förfarande i enlighet med artikel 46. Den godkända ordalydelsen om QTc-förlängning har lagts till i avsnitt 4.5 och även i avsnitt 4.4 och 4.8.

Det finns belägg för att leverenzyminduktion vid behandling med fenobarbital till frivilliga försökspersoner ökade total plasmaclearance av intravenöst Kytril med ungefär 25 procent. Denna interaktion läggs därför till i avsnitt 4.5.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Inga studier har utförts på gravida kvinnor, och det är okänt om granisetron utsöndras i bröstmjolk. Baserat på de inlämnade uppgifterna godkände CHMP att användning av Kytril bör undvikas under graviditet.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Den föreslagna texten i produktresumén följer rekommendationerna för avsnitt 4.7 i EU-riktlinjerna för produktresuméer.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

Under utvecklingsprogrammet genomfördes fyra dubbelblinda randomiserade placebokontrollerade kliniska studier (studie 276, 278, 285 och 503). En sammanslagen analys av studierna 276 och 278 har utförts.

Termerna överkänslighet (t.ex. anafylaxi och urtikaria) och förstoppning lades till i den föreslagna produktresumén eftersom de finns i de flesta produktresuméerna och även stöds av referenstexter och produktinformation i CDS (Core Data Sheet). Huvudvärk har lagts till eftersom det klart beskrivs i de kliniska studierna och i litteraturen som en mycket vanlig biverkning. CHMP ansåg även att sömnsvårigheter skulle läggas till som en biverkning i produktresumén eftersom frekvensen är större än 2 procent jämfört med placebo i den kliniska studien 285. Innehavaren av godkännande av försäljning föreslog också att hudutslag skulle läggas till som en biverkning med

mindre vanlig frekvens. CHMP beslutade att hudutslag skulle ingå som biverkning, enbart grundat på överkänslighetsreaktionen.

Det fanns otillräckliga belägg för biverkningarna agitation, oro, arytmier, bröstsmärtor, koma, yrsel, smakrubbningar, hypotoni/hypertoni, svimning och/eller dåsighet/sömnighet, anorexi, illamående, kräkningar, buksmärtor, feber, utmattning och svaghet/kraftlöshet/trötthet, influensaliknande symtom, ödem och smärtor hos patienter som behandlats med Kytril. CHMP drog därför slutsatsen att dessa inte skulle nämnas i produktresumén.

Ordalydelsen i produktresumén avseende QT-förlängning har godkänts genom ett artikel 46-förfarande och lyder som följer: "Liksom för övriga 5-HT₃-antagonister har EKG-förändringar med QT-förlängning rapporterats med Kytril (se avsnitten 4.4 och 4.5)." CHMP godkände förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning att placera QT-förlängning som en beskrivning av vissa biverkningar, eftersom EKG-förändringarna med QT-förlängning var lätta och oftast utan klinisk betydelse. De kan dock bli signifikanta i populationer med ökad risk som t.ex. hos patienter med kardiell komorbiditet, patienter som får kardiotoxisk cytostatikabehandling eller patienter som samtidigt har onormala elektrolytvärden enligt beskrivning i avsnitt 4.4.

Den PSUR (uppdaterad periodisk säkerhetsrapport) som gäller perioden 19 februari 2006–19 december 2008 (SK/H/PSUR/0004/001) tar upp en fallrapport då en extrapyramidal reaktion följde efter administrering av granisetron. PSUR 1028611 beskriver också en episod med dystoni efter granisetronanvändning. Som svar på listan med kvarstående frågor redogjorde innehavaren av godkännande för försäljning såväl för sina egna säkerhetsdata som data från publicerade prövningar och kända databaser, och det beslutades att extrapyramidala reaktioner skulle ingå som en biverkning i avsnitt 4.8 i produktresumén. Med tanke på bristen på data avseende dystoni instämde CHMP med innehavaren av godkännande för försäljning om att denna oönskade händelse inte skulle ingå i den föreslagna produktresumén vid denna tidpunkt.

Efter vidare diskussioner inom CHMP inkluderades även diarré (en ofta rapporterad biverkning i den sammanslagna studien av studierna 276 och 278 och i den fullständiga säkerhetssammanfattningen) och förhöjda levertransaminaser (upptagna i produktinformationen CDS) som biverkningar.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att hypotetiska symtom som ingick i ett fåtal produktresuméer inte skulle inkluderas. Av konsekvensskäl skulle i stället ordalydelsen i CDS kvarstå, vilket godkändes av CHMP.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Det finns en del olikheter i texterna men inga större skillnader i detta avsnitt. Kliniska data har inte bedömts som tillräckligt tillförlitliga för att ge stöd för användning av Kytril vid strålningsutlöst eller postoperativt illamående hos barn.

Avsnitt 5.2 – Farmakokinetiska egenskaper

CHMP ansåg att förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning i avsnitt 5.2 var godtagbart med tillägget att farmakokinetiken vid oral administrering är linjär upp till 2,5 gånger den rekommenderade dosen hos vuxna och även att plasmakoncentrationen inte helt entydigt korrelerar med substansens antiemetiska effekt. Detta gäller såväl tabletter som injektionslösning.

Farmakokinetiken hos barn vid intravenös tillförsel har undersökts och rapporterats vara densamma som för vuxna patienter. Med tanke på det fåtal kliniska prövningar som utförts på barn ansåg CHMP att något åldersintervall inte behövde anges.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

På begäran av CHMP skickade innehavaren av godkännande för försäljning in uppgifter om reproduktion och en uppdaterad icke-klinisk översikt. Flera in vitro- och in vivo-studier visade ingen gentoxisk effekt av Kytril på däggdjursceller. Påståenden om att Kytril kan orsaka cancer hos människa anses i dag vara ogrundade.

Med beaktande av kommentarerna från CHMP har ordalydelsen i avsnitt 5.3 ändrats av innehavaren av godkännande för försäljning och tar nu hänsyn till säkerhetsmarginaler baserat på mg/kg och lämplig studielängd.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

CHMP rekommenderade ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III för Kytril och associerade namn (se bilaga I), av följande skäl:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumé, märkning och bipacksedel.
- Produktresumé, märkning och bipacksedel enligt förslag från innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.