

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Novantron und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Novantron enthält Mitoxantron, ein synthetisches antineoplastisches Anthracendion, das in menschlichen Zellkulturen eine zelltötende Wirkung sowohl auf proliferierende als auch auf nicht proliferierende Zellen hat, was auf eine Wirksamkeit gegen schnell proliferierende und langsam wachsende Neoplasmen schließen lässt. Novantron ist bei Erwachsenen für eine Reihe maligner Erkrankungen, einschließlich Karzinome, akuter Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphome, angezeigt. Es wird außerdem zur Schmerzlinderung bei Prostatakrebs in Kombination mit Corticosteroiden angewendet. Seine immunsuppressiven und immunmodulatorischen Eigenschaften begründen die Anwendung von Mitoxantron bei hoch aktiver Multipler Sklerose. Novantron und zugehörige Bezeichnungen sind als 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung in den meisten Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) zum Inverkehrbringen zugelassen. Es ist in einigen Mitgliedstaaten der EU auch als 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung oder Lösung zur intrapleurale oder intraperitoneale Anwendung und als Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zugelassen.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten zur Zulassung der oben genannten Arzneimittel (und ihrer zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission die Europäische Arzneimittel-Agentur von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen zu beseitigen und so die Produktinformationen in der gesamten EU zu harmonisieren.

Klinische Aspekte

Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Es bestehen derzeit drei Hauptanwendungsgebiete mit Zulassung in allen Mitgliedstaaten, in denen Novantron über eine Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügt, jedoch mit Abweichungen im genauen Wortlaut: zur Behandlung des metastasierten Brustkrebs, zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen und zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (akute nicht lymphatische Leukämie). Darüber hinaus wurden die Behandlung von Hepatomen/hepatozellulären Karzinomen, die Schmerzlinderung bei Patienten mit fortgeschrittenem, hormonresistentem Prostatakrebs (in Kombination mit Corticosteroiden), die Reduzierung der neurologischen Behinderung und klinischer Schübe sekundärer (chronischer) progredienter Multipler Sklerose, die Behandlung von Blastenschüben der (chronischen) myeloischen Leukämie und die Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie in einigen der Mitgliedstaaten, in denen Novantron über eine Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügt, in die Anwendungsgebiete aufgenommen.

Behandlung des metastasierten Brustkrebses

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte einen Überblick über Studien zu Mitoxantron als Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein. Der CHMP war der Auffassung, dass die Wirksamkeit von Mitoxantron in diesen Studien nachgewiesen wurde. Die Anwendung von Mitoxantron zur Behandlung von Brustkrebs ist in den aktuellen Behandlungsleitlinien aufgeführt. Die vorgelegten Studien umfassten mehrheitlich Patienten mit metastasiertem Brustkrebs. Diese Patientenpopulation wurde daher für das harmonisierte Anwendungsgebiet als akzeptabel erachtet.

Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Überblick über Studien zu Mitoxantron als Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit spezifischen Untergruppen von NHL

(vorbehandelt oder unbehandelt) vor. Diese Studien wiesen die Wirksamkeit von Mitoxantron als Kombinationstherapie bei NHL nach. Obwohl Mitoxantron nicht zu den am häufigsten angewendeten Chemotherapien bei NHL zählt, erkannte der CHMP an, dass es eine alternative Behandlungsoption darstellen könnte, und erachtete den vorgeschlagenen harmonisierten Wortlaut als akzeptabel.

Behandlung der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte einen Überblick über Studien ein, die zu diesem Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, einschließlich Studien zur Monotherapie und groß angelegter randomisierter Vergleichsstudien zur Anwendung von Mitoxantron in Kombination mit anderen Arzneimitteln und im Vergleich zu anderen Behandlungen. Aktuelle Richtlinien zur Behandlung von AML empfehlen eine Induktionstherapie mit Regimes, die ein Anthracyclin (wie etwa Mitoxantron), das drei Tage lang angewendet wird, und Cytarabin, das sieben Tage lang angewendet wird, umfassen. Der CHMP war der Auffassung, dass der klinische Nutzen von Mitoxantron für Erwachsene nachgewiesen wurde, und empfahl die Verwendung der Bezeichnung „akute myeloische Leukämie“ anstatt „akute nicht lymphatische Leukämie“.

Remissions-/Induktionstherapie bei Blastenschüben der chronischen myeloischen Leukämie als Kombinationstherapie

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte vier Studien zu Mitoxantron vor, das in Kombination mit anderen Zytostatika zur Behandlung von Blastenschüben der chronischen myeloischen Leukämie verabreicht wurde. Obwohl der Evidenzgrad begrenzt ist, erkannte der CHMP an, dass die zusätzliche Gabe von Mitoxantron zu Kombinationstherapien in ausgewählten Fällen und nach Ermessen des behandelnden Arztes für diese Patientenpopulation von Nutzen sein kann, und akzeptierte dieses Anwendungsgebiet.

Schmerzlinderung bei Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakrebs (KRPK) in Kombination mit Corticosteroiden

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte verschiedene Phase-III-Studien und eine Phase-II-Studie vor, in der die Wirkung von Mitoxantron in Kombination mit Corticosteroiden auf die Schmerzlinderung und auf das Gesamtüberleben untersucht wurde. Die Daten weisen auf eine Wirkung von Mitoxantron in Kombination mit Corticosteroiden bei der Palliation (z. B. Schmerzlinderung) von Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakrebs hin. Allerdings wurde kein Nutzen für das Gesamtüberleben oder andere klinisch relevante Endpunkte berichtet. Es wurde anerkannt, dass Mitoxantron derzeit in der klinischen Praxis Patienten mit KRPK gegeben wird, um eine Palliation zu erreichen, wenn andere verfügbare Behandlungsoptionen erschöpft sind. Daher stimmte der CHMP dem vorgeschlagenen Anwendungsgebiet bei KRPK, das spezifisch zur Palliation bestimmt ist, zu.

Palliation bei nicht resektablem primärem hepatozellulärem Karzinom (HZK)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte verschiedene Phase-II-Studien und Fallstudien aus der Literatur vor, in denen Patienten mit HZK Mitoxantron gegeben wurde. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der gelieferte Evidenzgrad begrenzt ist. In den meisten Studien wurde kein Vergleichspräparat angewendet, bzw., wenn ein Vergleichspräparat angewendet wurde, war es anscheinend wirksamer. Darüber hinaus wird Mitoxantron in keiner Behandlungsrichtlinie für hepatozelluläre Karzinome empfohlen. Der CHMP war der Ansicht, dass der Evidenzgrad derzeit unzureichend ist, um die Anwendung von Mitoxantron zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms zu unterstützen, was der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen akzeptierte, woraufhin er dieses Anwendungsgebiet aus den vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen strich.

Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Phase-III-Studie und verschiedene unkontrollierte Phase-II-Studien zur Induktionstherapie sowie Studien zu Mitoxantron in Kombination mit Regimes bei rezidivierender/refraktärer ALL (einschließlich einer Studie bei Kindern) vor. Der CHMP war der

Ansicht, dass die gelieferte Evidenz insgesamt unzureichend ist, insbesondere unter Berücksichtigung der großen Heterogenität unter Patienten mit akuter Leukämie. Dieses Anwendungsgebiet ist derzeit in nur zwei Mitgliedstaaten zugelassen und die aktuellen Behandlungsleitlinien unterstützen die Anwendung von Mitoxantron bei ALL nicht. Schlussfolgernd erachtete der CHMP das Anwendungsgebiet für nicht annehmbar. Dies wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen akzeptiert, der das Anwendungsgebiet folglich aus den vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen strich.

Behandlung der Multiplen Sklerose (MS)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte einen Überblick über Studien zu Mitoxantron vor, an denen hauptsächlich Patienten mit einer schubförmig-remittierenden und sekundär progredienten Multiplen Sklerose teilnahmen. In den vorgelegten Studien, die jedoch von begrenzter Anzahl waren und heterogene Populationen einschlossen, zeigte Mitoxantron eine konsistente Wirkung sowohl auf die Schübe als auch auf die Behinderung. Die Ergebnisse wiesen auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hin, die unterstützende Evidenz für eine biologische Wirkung von Mitoxantron bei Multipler Sklerose bildet. Unter Berücksichtigung des Risikos einer Kardiotoxizität und Leukämie war der CHMP der Ansicht, dass die Anwendung von Mitoxantron auf Populationen beschränkt werden sollte, in denen der Nutzen gegenüber diesen schweren Risiken überwiegt. Der CHMP holte Rat von der wissenschaftlichen Beratergruppe (SAG) für Neurologie ein, um Einblick in die aktuelle klinische Anwendung von Mitoxantron zu bekommen und die Patientenpopulation, die von dieser Behandlung profitieren kann, klar zu definieren. Die SAG war der Auffassung, dass Mitoxantron bei der Behandlung entzündlicher aktiver Multipler Sklerose, die mit einer Akkumulation von Behinderungen verbunden ist, angewendet werden könnte, wenn keine andere Behandlungsoption verfügbar ist. Der CHMP folgte dem Rat der SAG und einigte sich auf eine operationelle Definition für das Anwendungsgebiet in den harmonisierten Produktinformationen.

Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug harmonisierte Dosierungsempfehlungen auf Grundlage der in klinischen Prüfungen untersuchten Dosen sowie eine allgemeine Empfehlung zur Überwachung im Hinblick auf Kardiotoxizität bei Krebspatienten vor. Es wurden übliche Dosierungsempfehlungen für metastasierten Brustkrebs und Non-Hodgkin-Lymphome vorgeschlagen, einschließlich Leitlinien für eine Dosisreduzierung bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie und im Falle von Myelosuppression. Für akute myeloische Leukämie wurden Dosierungsempfehlungen für Monotherapien bei Schüben und für Kombinationstherapien zur Induktions-, Konsolidations- und Salvage-Therapie vorgeschlagen. Separate Dosierungsempfehlungen wurden auch für die Behandlung von Blastenschüben und Prostatakrebs vorgeschlagen. Diese Empfehlungen wurden als angemessen erachtet.

Bei Multipler Sklerose einigte man sich auf einen flexiblen Dosierungsplan, um die Dosierungspläne, die in klinischen Prüfungen und in der Praxis in den verschiedenen Mitgliedstaaten Anwendung fanden, widerzuspiegeln. Darüber hinaus wurde die maximale kumulative Lebenszeitdosis aufgrund des dosisabhängigen Kardiotoxizitätsrisikos auf 72 mg/m^2 begrenzt. Aus diesem Grund wurde außerdem festgelegt, dass Novantron bei Patienten, die bereits damit behandelt wurden, nicht zur Behandlung von Multipler Sklerose angewendet werden sollte. Eine Leitlinie zur Dosisanpassung auf Grundlage einer Knochenmarksdepression wurde im harmonisierten Text beibehalten, um das Leukämierisiko zu minimieren. Eine allgemeine Dosisreduzierung wegen sonstiger schwerer Toxizität, einschließlich Empfehlungen zum Behandlungsabbruch im Falle einer Toxizität WHO-Grad 4, wurde ebenfalls akzeptiert.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, dass nur die Verabreichung über intravenöse Infusion beibehalten werden sollte, was akzeptiert wurde. Empfehlungen zur Verdünnung und Leitlinien für die Wahl der Venen sowie ein Warnhinweis in Bezug auf Extravasationen wurden als angemessen erachtet.

Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen

Die Standardgegenanzeige im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (einschließlich Sulfit, wie bereits in einigen Mitgliedstaaten erwähnt) wurde im harmonisierten Text beibehalten. Der CHMP war der Auffassung, dass Mitoxantron bei stillenden Müttern kontraindiziert sein sollte, da es ein potenzielles Teratogen für den Menschen ist. Da Multiple Sklerose keine lebensbedrohliche Erkrankung ist, sollte Mitoxantron außerdem bei der Behandlung von Multipler Sklerose bei Schwangeren kontraindiziert sein.

In einigen Mitgliedstaaten war die Anwendung von Novantron als adjuvante Behandlung bei Brustkrebs im Verhältnis zum möglichen Leukämierisiko kontraindiziert. Da das harmonisierte Anwendungsgebiet die Behandlung des metastasierten Brustkrebs ist, wurde ein Warnhinweis in Abschnitt 4.4, der über das geringfügige Leukämierisiko und den Mangel an Daten zur Wirksamkeit bei der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs informiert, als hinreichend erachtet. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug zudem die Harmonisierung einer Gegenanzeige vor, die in einem Mitgliedstaat bestand: die Immunisierung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff. Der CHMP war der Ansicht, dass die wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlung schwach ist und die Informationen in Bezug auf den Impfplan in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Behandlungsleitlinien eher in Abschnitt 4.4. und 4.5 aufgenommen werden sollten. In Bezug auf Gegenanzeigen im Sinne inkorrektur Arten der Anwendung aufgrund des Risikos von Extravasationen und auf andere Gegenanzeigen, die in einigen Mitgliedstaaten bestanden, war man ebenfalls der Auffassung, dass ihnen im Wortlaut anderer Abschnitte der Produktinformationen besser Rechnung getragen wird.

Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Warnhinweisen wurden Warnhinweise in Bezug auf die inkorrekte Art der Anwendung, kardiale Risiken, das Leukämierisiko und Empfehlungen zur Knochenmarks-/hämatologischen Überwachung, ein reduziertes immunologisches Ansprechen auf Infektionen, sekundäre AML und MDS mit einigen Änderungen als akzeptabel erachtet. Das kardiovaskuläre Risiko und das Leukämierisiko wurden für das Nutzen-Risiko-Verhältnis beim Anwendungsgebiet der Multiplen Sklerose als wesentlich erachtet und im Detail überprüft sowie Maßnahmen zur Risikominimierung vorgeschlagen, um diesen entgegenzuwirken. Darüber hinaus holte der CHMP den Rat der SAG und des PRAC in Bezug auf die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ein. Um diese Risiken effektiv zu minimieren, war der CHMP der Auffassung, dass zusätzlich zum Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die LVEF vor jeder Mitoxantron-Dosis bei Patienten mit Multipler Sklerose zu bewerten, die LVEF jährlich über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren nach Ende der Therapie überwacht und die maximale kumulative Dosis nicht überschritten werden sollte. Darüber hinaus sollte vor jeder Mitoxantron-Dosis und zehn Tage nach jeder Gabe ein großes Blutbild erstellt werden. Den Patienten sollte geraten werden, ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, einschließlich innerhalb von fünf Jahren nach Ende der Behandlung. Darüber hinaus sollte aufgrund des Risikos der Entwicklung sekundärer maligner Erkrankungen das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Mitoxantron-Therapie vor Beginn der Therapie bestimmt werden. Diese Maßnahmen wurden von der SAG und dem PRAC als angemessen erachtet, die zudem die zahlreichen Anforderungen und deren Wichtigkeit für die sichere Anwendung des Arzneimittels bei Multipler Sklerose berücksichtigten und der Auffassung waren, dass Schulungsmaterialien entwickelt werden sollten und eine Studie zur Gewährleistung der Einhaltung dieser durchgeführt werden sollte. Dies sollte in einen Risikomanagementplan (RMP) mit speziellem Fokus auf die Anwendung bei Multipler Sklerose aufgenommen werden, um einen durchgängigen Mindeststandard für das Management der Risiken in allen Mitgliedstaaten sicherzustellen. Der CHMP folgte diesem Rat und war der Ansicht, dass der RMP und Schulungsmaterialien angesichts der Wichtigkeit für die sichere Anwendung des Arzneimittels eine Auflage für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sein sollten, während die Studie in den RMP als Kategorie 3 aufgenommen werden sollte.

Abschließend wurden in einigen Mitgliedstaaten bestehende Warnhinweise in Bezug auf das mutagene Potenzial, das Potenzial zur Verfärbung des Urins und anderer Gewebe, das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms und Empfehlungen zur Empfängnisverhütung sowie auf Risiken einer vorübergehenden oder permanenten Amenorrhö als relevant erachtet. Da außerdem die potenziellen zusätzlichen Risiken von Mitoxantron bei Patienten mit gleichzeitiger Langzeitexposition gegenüber anderen Immunsuppressiva nicht bekannt sind, war der CHMP der Ansicht, dass erwähnt werden sollte, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Mitoxantron nach der Zulassung anderer Behandlungen der Multiplen Sklerose in der jüngeren Vergangenheit nicht nachgewiesen sind.

Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die meisten in den verschiedenen Mitgliedstaaten bestehenden Aussagen zu Wechselwirkungen wurden unterstützt. Darüber hinaus erachtete der CHMP die Aufnahme des erhöhten Risikos von Thrombose oder Blutungen bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-K-Antagonisten im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, die in der Literatur weitreichend beschrieben wurden, als relevant. Weiterhin war er der Auffassung, dass die Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva erwähnt werden sollten. In einigen Mitgliedstaaten wurden zusätzliche Informationen zum Ausbleiben von Wechselwirkungen oder pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wechselwirkungen ohne klinische Relevanz aufgenommen. Deren Aufnahme in die harmonisierten Produktinformationen wurde als nicht relevant erachtet.

Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Informationen zur Ausscheidung von Mitoxantron in die Muttermilch und die Notwendigkeit, vor Behandlungsbeginn abzustillen, bestanden durchgängig in allen Mitgliedstaaten. Die Beschränkungen in Bezug auf die Anwendung von Mitoxantron bei Schwangeren wurden harmonisiert, um die verfügbaren Informationen wiederzugeben. Verfügbare relevante Informationen zu den Risiken einer Unfruchtbarkeit wurden ebenfalls harmonisiert. Es wurden Informationen zur Notwendigkeit der Empfängnisverhütung bei Männern zu den bereits bestehenden Informationen in Bezug auf Frauen hinzugefügt und in beiden Fällen wurden die Halbwertszeit von Mitoxantron und die jeweiligen Längen der Gametenzyklen bei Männern und Frauen angepasst.

Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Der CHMP war der Ansicht, dass in Übereinstimmung mit der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgrund von Berichten über Verwirrtheit und Ermüdung im Zusammenhang mit Mitoxantron erwähnt werden sollte, dass die Behandlung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen

Dieser Abschnitt wurde gemäß den Leitlinien umstrukturiert. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berechnete die Häufigkeiten gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels neu und nahm Einzelheiten zu den wichtigsten Nebenwirkungen auf. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die Relevanz der Aufnahme von vier UAW zu diskutieren, die berichtet wurden und in den Produktinformationen anderer Mitoxantron-haltiger Arzneimittel aufgeführt sind. Auf Grundlage der vorgelegten Daten wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, Dysgeusie in die Tabelle der UAW, die in der Onkologie berichtet wurden, aufzunehmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erachtete die Auflistung des Tumorlyse-Syndroms als relevant. Der CHMP war auch der Auffassung, dass in der Tabelle der UAW bei Multipler Sklerose eine Fußnote, dass Amenorrhö mit einer vorzeitigen Menopause übereinstimmen kann und dass der Kausalzusammenhang zwischen Fällen plötzlichen Todes und der Anwendung von Mitoxantron nicht sicher ist, in den harmonisierten Produktinformationen beibehalten werden sollte.

Abschnitt 4.9 – Überdosierung

Es bestanden keine großen Unterschiede zwischen den nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in diesem Abschnitt. Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, tödliche Fälle, die im Zusammenhang mit Überdosierungen berichtet wurden, aufzunehmen, wurde vorbehaltlich des Hinzufügens der Typen der beobachteten Toxizitäten und allgemeiner Handlungsempfehlungen akzeptiert.

Abschnitt 5 – Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Vorschlag des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen für diesen Abschnitt wurde vorbehaltlich geringfügiger Änderungen in Übereinstimmung mit dem Rest der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Neuformulierung der Informationen unter Berücksichtigung der QRD-Anforderungen akzeptiert. Informationen von geringerer Relevanz wurden gestrichen, um den Fokus auf die Hauptinformationen zu lenken.

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Andere Abschnitte wurden nur teilweise harmonisiert, da man zu dem Schluss gelangt war, dass diese auf nationaler Ebene angepasst werden sollten.

Etikettierung

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widerspiegelt; die meisten Abschnitte wurden jedoch zum Zwecke der nationalen Vervollständigung unverändert gelassen. Abschnitte in Bezug auf das individuelle Erkennungsmerkmal wurden gemäß dem aktuellen QRD-Template (Stand: Februar 2016) hinzugefügt.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Novantron und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete, die Dosierung, die Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie in den übrigen Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformationen vorgelegten Daten, einschließlich klinischer Prüfungen, unverblindeter Studien, veröffentlichter Studien und Überprüfungen sowie evidenz- und konsensbasierter Leitlinien. Darüber hinaus berücksichtigte der Ausschuss den Rat der wissenschaftlichen Beratergruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Neurologie und des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz.
- Der Ausschuss stimmte der Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage zu.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Schulungsmaterialien zur Anwendung von Novantron und zugehörigen Bezeichnungen bei Multipler Sklerose erforderlich sind. Diese sollten in einen Risikomanagementplan aufgenommen werden.

Angesichts des Vorstehenden gelangte der Ausschuss vorbehaltlich der vereinbarten Auflagen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die in Anhang IV aufgeführt sind, und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen und weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Novantron und zugehörigen Bezeichnungen günstig bleibt.

Der CHMP empfahl folglich die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Novantron und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I).