

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών  
κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Novantrone και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Το Novantrone περιέχει μιτοξαντρόνη, έναν συνθετικό αντινεοπλασματικό παράγοντα ανθρακενοδίωνης με κυτταροτοξική δράση τόσο στα πολλαπλασιαζόμενα όσο και στα μη πολλαπλασιαζόμενα καλλιεργημένα ανθρώπινα κύτταρα, γεγονός που υποδεικνύει δραστηριότητα έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων και αργά αναπτυσσόμενων νεοπλασμάτων. Το Novantrone ενδείκνυται σε ενήλικες για διάφορες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του μαστού, της οξείας λευχαιμίας και του λεμφώματος μη Hodgkin. Χρησιμοποιείται επίσης για την ανακούφιση του άλγους στον καρκίνο του προστάτη σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, ενώ οι ανοσοκατασταλτικές και ανοσοτροποποιητικές του ιδιότητες παρέχουν ένα σκεπτικό για τη χρήση της μιτοξαντρόνης στη σκλήρυνση κατά πλάκας υψηλής ενεργότητας. Το Novantrone και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι εγκεκριμένες για κυκλοφορία ως πυκνό διάλυμα 2mg/ml για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση για ενδοφλέβια χρήση στα περισσότερα κράτη μέλη (ΚΜ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ). Έχει επίσης λάβει άδεια σε μερικά κράτη μέλη της ΕΕ ως πυκνό διάλυμα 2 mg/ml για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διάλυμα για ενδοϋπεζωκοτική ή ενδοπεριτοναϊκή χρήση και ως πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμου διαλύματος ή διαλύματος προς έγχυση.

Λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το προαναφερθέν προϊόν (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις πληροφορίες προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

### Κλινικές πτυχές

#### Παράγραφος 4.1 – Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπάρχουν επί του παρόντος τρεις κύριες ενδείξεις, εγκεκριμένες σε όλα τα κράτη μέλη όπου το Novantrone διαθέτει άδεια κυκλοφορίας (ΑΚ), αλλά με αποκλίσεις στην ακριβή διατύπωσή τους: θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, θεραπεία του λεμφώματος μη Hodgkin, θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία). Επιπλέον, σε ορισμένα από τα κράτη μέλη όπου το Novantrone διαθέτει άδεια κυκλοφορίας, έχουν συμπεριληφθεί ενδείξεις για θεραπεία ηπατώματος/ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ανακούφιση του άλγους σε ασθενείς με προχωρημένο, ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη (σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή), μείωση της νευρολογικής αναπηρίας και των κλινικών υποτροπών σε δευτεροπαθή (χρόνια) προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας, θεραπεία βλαστικής κρίσης σε (χρόνια) μυελογενή λευχαιμία και θεραπεία οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας.

#### Θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) υπέβαλε μια επισκόπηση μελετών που πραγματοποιήθηκαν με τη μιτοξαντρόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικά σχήματα για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Η CHMP έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της μιτοξαντρόνης έχει καταδειχτεί στις εν λόγω μελέτες. Η χρήση μιτοξαντρόνης για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνεται στις τρέχουσες νοσοκομειακές κατευθυντήριες γραμμές. Οι μελέτες που παρουσιάστηκαν περιλάμβαναν ως επί το πλείστον ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, συνεπώς ο συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών θεωρήθηκε αποδεκτός για την εναρμονισμένη ένδειξη.

#### Θεραπεία λεμφώματος μη Hodgkin (NHL)

Ο ΚΑΚ παρουσίασε μια επισκόπηση μελετών που πραγματοποιήθηκαν με τη μιτοξαντρόνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυαστικά σχήματα για τη θεραπεία ασθενών με συγκεκριμένες υποκατηγορίες NHL, που είχαν

υποβληθεί ή δεν είχαν υποβληθεί παλαιότερα σε θεραπεία. Οι εν λόγω μελέτες κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μιτοξαντρόνης, στο πλαίσιο συνδυαστικής θεραπείας, για τη θεραπεία του NHL. Παρόλο που η μιτοξαντρόνη δεν είναι ένα από τα σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται συχνότερα στο NHL, η CHMP αναγνώρισε ότι θα μπορούσε να αποτελέσει μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή και έκρινε την προτεινόμενη εναρμονισμένη διατύπωση αποδεκτή.

#### Θεραπεία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας

Ο ΚΑΚ υπέβαλε μια επισκόπηση μελετών που πραγματοποιήθηκαν για τη συγκεκριμένη ένδειξη, συμπεριλαμβανομένων μελετών με μονοθεραπεία και μεγάλης κλίμακας τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών με μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και σε σύγκριση με άλλα σχήματα. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) συνιστάται θεραπεία επαγωγής με σχήματα που περιέχουν ανθρακυκλίνη (όπως η μιτοξαντρόνη), χορηγούμενα για 3 ημέρες, και κυταραβίνη, χορηγούμενα για 7 ημέρες. Η CHMP έκρινε ότι το κλινικό όφελος της μιτοξαντρόνης καταδείχτηκε σε ενήλικες και συνέστησε τη χρήση του όρου «οξεία μυελογενής λευχαιμία» αντί του όρου «οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία».

#### Θεραπεία επαγωγής-ύφεσης βλαστικής κρίσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία, σε συνδυαστικό σχήμα

Ο ΚΑΚ παρουσίασε τέσσερις μελέτες της μιτοξαντρόνης χορηγούμενης σε συνδυασμό με άλλους κυτταροστατικούς παράγοντες για τη θεραπεία βλαστικής κρίσης στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Παρόλο που το επίπεδο στοιχείων είναι περιορισμένο, η CHMP αναγνώρισε ότι, σε επιλεγμένες περιπτώσεις και κατά τη διακριτική ευχέρεια του θεράποντος ιατρού, η προσθήκη μιτοξαντρόνης σε συνδυαστικά σχήματα θα μπορούσε να παρουσιάσει όφελος για τον εν λόγω πληθυσμό ασθενών και αποδέχτηκε την ένδειξη.

#### Ανακούφιση του άλγους σε ασθενείς με προχωρημένο, ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή

Ο ΚΑΚ παρείχε αρκετές μελέτες φάσης III και μία μελέτη φάσης II για τη διερεύνηση της επίδρασης της μιτοξαντρόνης σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή στην ανακούφιση του άλγους και στη συνολική επιβίωση. Τα δεδομένα υποδεικνύουν επίδραση της μιτοξαντρόνης, σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή, για τον μετριασμό (π.χ. ανακούφιση του άλγους) σε ασθενείς με προχωρημένο ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (CRPC). Ωστόσο, δεν αναφέρθηκε όφελος στη συνολική επιβίωση ή άλλα κλινικά συναφή τελικά σημεία. Αναγνωρίζεται ότι η μιτοξαντρόνη χορηγείται επί του παρόντος στην κλινική πρακτική σε ασθενείς με CRPC για την επίτευξη μετριασμού μετά την εξάντληση των άλλων διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών. Συνεπώς, η CHMP συμφώνησε στην προτεινόμενη ένδειξη για τον CRPC, ειδικά όσο αφορά τον μετριασμό.

#### Μετριασμός μη εγχειρήσιμου πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

Ο ΚΑΚ παρείχε αρκετές μελέτες φάσης II και μελέτες περιπτώσεων που αναφέρθηκαν στη βιβλιογραφία, στις οποίες η μιτοξαντρόνη χορηγήθηκε σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η CHMP συμπέρανε ότι το επίπεδο στοιχείων που παρασχέθηκε είναι περιορισμένο. Στις περισσότερες μελέτες δεν χρησιμοποιήθηκε παράγοντας σύγκρισης ή, όταν χρησιμοποιήθηκε παράγοντας σύγκρισης, αποδείχτηκε πιο αποτελεσματικός. Επιπλέον, η μιτοξαντρόνη δεν συνιστάται σε καμία κατευθυντήρια γραμμή για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η CHMP έκρινε το επίπεδο στοιχείων που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα ανεπαρκές για την τεκμηρίωση της χρήσης της μιτοξαντρόνης στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, γνώμη την οποία ο ΚΑΚ αποδέχτηκε και, ως εκ τούτου, απέσυρε την εν λόγω ένδειξη από τις προτεινόμενες εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος.

#### Θεραπεία οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας

Ο ΚΑΚ παρείχε μία μελέτη φάσης III και αρκετές μη ελεγχόμενες μελέτες φάσης II σε θεραπεία επαγωγής καθώς και μελέτες με τη μιτοξαντρόνη σε συνδυαστικά σχήματα για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική στη θεραπεία οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΟΜΛ) (συμπεριλαμβανομένης μιας μελέτης σε παιδιά). Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι, συνολικά, τα στοιχεία που παρασχέθηκαν ήταν ανεπαρκή, ιδιαίτερα λαμβανομένης υπόψη της μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των ασθενών με οξεία λευχαιμία. Η εν λόγω

ένδειξη είναι επί του παρόντος εγκεκριμένη σε δύο μόνο κράτη μέλη και οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές περί κλινικής πρακτικής δεν υποστηρίζουν τη χρήση μιτοξαντρόνης στην ΟΜΛ. Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι η ένδειξη δεν ήταν αποδεκτή. Αυτό έγινε αποδεκτό από τον ΚΑΚ, ο οποίος, ως εκ τούτου, απέσυρε την εν λόγω ένδειξη από τις προτεινόμενες εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος.

#### Θεραπεία σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΣΚΠ)

Ο ΚΑΚ παρουσίασε μια επισκόπηση μελετών της μιτοξαντρόνης, κυρίως σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα και δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Στις μελέτες που παρουσιάστηκαν, παρόλο που ήταν περιορισμένες σε αριθμό και με ετερογενείς πληθυσμούς, η μιτοξαντρόνη επέδειξε συνεπή επίδραση στις υποτροπές καθώς και στην αναπηρία. Τα αποτελέσματα υπέδειξαν επίδραση δόσης-ανταπόκρισης, η οποία αποτελεί υποστηρικτικό στοιχείο για τη βιολογική δραστηριότητα της μιτοξαντρόνης στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Λαμβανομένων υπόψη των κινδύνων καρδιοτοξικότητας και λευχαιμίας, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η χρήση της μιτοξαντρόνης θα πρέπει να περιορίζεται στον πληθυσμό στον οποίο τα οφέλη υπερτερούν των σοβαρών αυτών κινδύνων. Η CHMP ζήτησε τη συμβουλή της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Ομάδας (SAG) Νευρολογίας προκειμένου να ενημερωθεί σχετικά με την τρέχουσα κλινική χρήση της μιτοξαντρόνης και να καθορίσει με σαφήνεια τον πληθυσμό ασθενών που μπορεί να επωφεληθεί από αυτή τη θεραπεία. Η SAG έκρινε ότι η μιτοξαντρόνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ενεργού φλεγμονώδους σκλήρυνσης κατά πλάκας που συνδέεται με επιδείνωση της αναπηρίας, όταν δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη θεραπευτική επιλογή. Η CHMP ακολούθησε τη συμβουλή της SAG και συμφώνησε επί ενός λειτουργικού ορισμού για την ένδειξη στις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος.

#### **Παράγραφος 4.2 – Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Ο ΚΑΚ πρότεινε εναρμονισμένες συστάσεις δοσολογίας βάσει των δόσεων που μελετήθηκαν στις κλινικές δοκιμές και μια γενική σύσταση για την παρακολούθηση της καρδιακής τοξικότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Κοινές συστάσεις δοσολογίας προτάθηκαν για τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού και το λέμφωμα μη Hodgkin, συμπεριλαμβανομένης καθοδήγησης περί μείωσης της δόσης για χρήση στη συνδυαστική θεραπεία και σε περίπτωση μυελοκαταστολής. Για την οξεία μυελογενή λευχαιμία προτάθηκαν συστάσεις δοσολογίας ως μονοθεραπείας σε περίπτωση υποτροπών και σε συνδυασμό ως θεραπεία επαγωγής, σταθεροποίησης και διάσωσης. Ξεχωριστές συστάσεις δοσολογίας προτάθηκαν επίσης για τη θεραπεία βλαστικής κρίσης και καρκίνου του προστάτη. Οι εν λόγω συστάσεις θεωρήθηκαν κατάλληλες.

Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, συμφωνήθηκε ένα ευέλικτο πρόγραμμα δοσολογίας προκειμένου να συνάδει με αυτά που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές και ιατρεία στα διάφορα κράτη μέλη. Επιπλέον, λόγω του δοσοεξαρτώμενου κινδύνου καρδιοτοξικότητας, η μέγιστη αθροιστική δόση καθόλη τη διάρκεια ζωής περιορίστηκε στα 72 mg/m<sup>2</sup>. Για τον λόγο αυτόν επίσης, καθορίστηκε ότι δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με Novantrone σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με αυτό το φάρμακο. Στο εναρμονισμένο κείμενο διατηρήθηκε ένας οδηγός προσαρμογής δόσης, βάσει της καταστολής του μυελού των οστών, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λευχαιμίας. Η γενική μείωση της δόσης για άλλου τύπου σοβαρή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της σύστασης για διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση τοξικότητας βαθμού 4 κατά ΠΟΥ, έγινε επίσης αποδεκτή.

Ο ΚΑΚ πρότεινε να διατηρηθεί μόνο η χορήγηση μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, το οποίο έγινε αποδεκτό. Η σύσταση περί αραίωσης και η καθοδήγηση για την επιλογή φλεβών, καθώς και η προειδοποίηση σχετικά με την εξαγγείωση, θεωρήθηκαν επαρκείς.

#### **Παράγραφος 4.3 – Αντενδείξεις**

Η τυπική αντένδειξη σε περίπτωση υπερευαισθησίας στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα (συμπεριλαμβανομένων των θειωδών, όπως αναφέρθηκε ήδη σε ορισμένα κράτη μέλη) διατηρήθηκε στο εναρμονισμένο κείμενο. Η CHMP θεώρησε ότι η μιτοξαντρόνη θα πρέπει να αντενδείκνυται στις θηλάζουσες μητέρες ως δυνητικό ανθρώπινο τερατογόνο. Επιπλέον, καθώς η σκλήρυνση κατά πλάκας δεν είναι απειλητική για τη ζωή νόσος, η μιτοξαντρόνη θα πρέπει να αντενδείκνυται στη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας σε εγκύους γυναίκες.

Σε ορισμένα κράτη μέλη, το Novantrone αντενδείκνυται για χρήση ως επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο λευχαιμίας. Καθώς η εναρμονισμένη ένδειξη είναι για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4 σχετικά με τον μικρό κίνδυνο λευχαιμίας και την έλλειψη δεδομένων αποτελεσματικότητας για την επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού θεωρήθηκε επαρκής. Ο ΚΑΚ πρότεινε επίσης την εναρμόνιση μιας αντένδειξης που υπάρχει σε ένα κράτος μέλος για την ανοσοποίηση με ζων εξασθενημένο εμβόλιο. Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η επιστημονική βάση για την εν λόγω σύσταση δεν ήταν ισχυρή και ότι οι πληροφορίες σχετικά με το πρόγραμμα εμβολιασμού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις παραγράφους 4.4 και 4.5, σύμφωνα με τις συστάσεις των κατευθυντήριων γραμμών περί κλινικής πρακτικής. Αντενδείξεις για τις εσφαλμένες οδούς χορήγησης, λόγω του κινδύνου εξαγγελίωσης και άλλες αντενδείξεις που χρησιμοποιούνται σε μερικά κράτη μέλη θεωρήθηκε επίσης σκόπιμο να διατυπωθούν με πιο κατάλληλο τρόπο σε άλλες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος.

#### **Παράγραφος 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Εκτός από τις προειδοποιήσεις που περιγράφηκαν ανωτέρω, οι προειδοποιήσεις που σχετίζονται με την εσφαλμένη οδό χορήγησης, τους καρδιακούς κινδύνους, τον κίνδυνο λευχαιμίας και τις συστάσεις περί παρακολούθησης του μυελού των οστών/του αίματος, τη μειωμένη ανοσολογική ανταπόκριση σε λοιμώξεις, τη δευτεροπαθή ΟΜΛ και το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) θεωρήθηκαν αποδεκτές με ορισμένες τροποποιήσεις. Οι κίνδυνοι καρδιαγγειακών συμβάντων και λευχαιμίας θεωρήθηκαν σημαντικοί για τη σχέση οφέλους-κινδύνου στην ένδειξη για σκλήρυνση κατά πλάκας και επανεξετάστηκαν λεπτομερώς, όπως και τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν για τη διαχείρισή τους. Επιπλέον, η CMHP ζήτησε τη συμβουλή της SAG και της PRAC σχετικά με την ανάγκη για επιπλέον μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου. Προκειμένου να ελαχιστοποιήσει αποτελεσματικά αυτούς τους κινδύνους, η CMHP έκρινε ότι εκτός από την πρόταση του ΚΑΚ για αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) πριν από κάθε δόση μιτοξαντρόνης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, θα πρέπει επίσης να πραγματοποιείται ετήσια παρακολούθηση για έως και 5 έτη μετά το τέλος της θεραπείας και δεν θα πρέπει να σημειώνεται υπέρβαση της μέγιστης αθροιστικής δόσης. Επιπλέον, πριν από κάθε δόση μιτοξαντρόνης και 10 ημέρες μετά από κάθε χορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται μια πλήρης αιματολογική εξέταση. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να αναζητούν ιατρική βοήθεια σε περίπτωση σημείων ή συμπτωμάτων, ακόμη και πέντε έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Επιπλέον, λόγω του κινδύνου ανάπτυξης δευτεροπαθών κακοηθειών, η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με μιτοξαντρόνη θα πρέπει να καθορίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Τα εν λόγω μέτρα θεωρήθηκαν επαρκή από την SAG και την PRAC, οι οποίες, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις πολυάριθμες απαιτήσεις και τη σημασία τους για την ασφαλή χρήση του προϊόντος στη σκλήρυνση κατά πλάκας, έκριναν ότι θα πρέπει να αναπτυχθεί εκπαιδευτικό υλικό και να πραγματοποιηθεί μια μελέτη για τη διασφάλιση της τήρησης των μέτρων. Αυτά τα μέτρα θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε ένα σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) με ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση για τη σκλήρυνση κατά πλάκας, προκειμένου να διασφαλιστεί ένα συνεπές ελάχιστο πρότυπο διαχείρισης των κινδύνων σε όλα τα κράτη μέλη. Η CMHP ακολούθησε αυτή τη συμβουλή και έκρινε ότι, δεδομένης της σημασίας τους για την ασφαλή χρήση του προϊόντος, το ΣΔΚ και το εκπαιδευτικό υλικό θα πρέπει να επιβληθούν ως όρος για την άδεια κυκλοφορίας, ενώ η μελέτη θα πρέπει να συμπεριληφθεί στο ΣΔΚ ως κατηγορία 3.

Τέλος, οι προειδοποιήσεις που ισχύουν σε ορισμένα κράτη μέλη σχετικά με την πιθανότητα μεταλλαξιγένεσης, τον πιθανό δυσχρωματισμό των ούρων και άλλων ιστών, τον κίνδυνο συνδρόμου λύσης του όγκου και τις συστάσεις περί αντισύλληψης, καθώς και τον κίνδυνο παροδικής ή επιμένουσας αμηνόρροιας, θεωρήθηκαν συναφείς. Επιπλέον, καθώς οι πιθανοί πρόσθετοι κίνδυνοι της μιτοξαντρόνης σε ασθενείς με μακροπρόθεσμη έκθεση και σε άλλα ανοσοκατασταλτικά δεν είναι γνωστοί, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι θα πρέπει να αναφέρεται ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μιτοξαντρόνης δεν έχει καταδειχτεί μετά από άλλες θεραπείες για τη σκλήρυνση κατά πλάκας που έχουν εγκριθεί πιο πρόσφατα.

#### **Παράγραφος 4.5 – Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι περισσότερες από τις υπάρχουσες δηλώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις σε όλα τα κράτη μέλη τεκμηριώθηκαν. Επιπλέον, ο αυξημένος κίνδυνος θρόμβωσης ή αιμορραγίας με συγχορηγούμενους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ σε νεοπλασματική νόσο, ο οποίος περιγράφεται ευρέως στη βιβλιογραφία, θεωρήθηκε συναφής για προσθήκη από την CHMP. Επίσης, θεωρήθηκε ότι θα πρέπει να αναφερθεί η αλληλεπίδραση με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Σε ορισμένα κράτη μέλη, συμπεριλήφθηκαν πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την απουσία αλληλεπιδράσεων ή φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων άνευ κλινικής συνάφειας, οι οποίες δεν θεωρήθηκαν συναφείς ώστε να συμπεριληφθούν στις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος.

#### **Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Οι πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της μιτοξαντρόνης στο μητρικό γάλα και η ανάγκη για διακοπή του θηλασμού πριν από την έναρξη της θεραπείας διατυπώνονται με συνέπεια μεταξύ των κρατών μελών. Οι περιορισμοί σχετικά με τη χρήση της μιτοξαντρόνης σε εγκύους γυναίκες εναρμονίστηκαν ώστε να αντιπροσωπεύουν τις διαθέσιμες πληροφορίες. Οι συναφείς πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τους κινδύνους για τη γονιμότητα εναρμονίστηκαν επίσης. Πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη αντισύλληψης στους άνδρες προστέθηκαν σε αυτές που υπήρχαν ήδη για τις γυναίκες και αμφότερες προσαρμόστηκαν λαμβανομένου υπόψη του χρόνου ημίσειας ζωής της μιτοξαντρόνης και της αντίστοιχης διάρκειας του κύκλου των γαμετών σε άνδρες και γυναίκες.

#### **Παράγραφος 4.7 – Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή περί ΠΧΠ, καθώς έχουν αναφερθεί σύγχυση και κόπωση με τη χρήση της μιτοξαντρόνης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η θεραπεία έχει μικρή επίδραση στις εν λόγω ικανότητες.

#### **Παράγραφος 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτή η παράγραφος αναδιαρθρώθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές. Ο ΚΑΚ επανυπολόγισε τις συχνότητες βάσει της κατευθυντήριας γραμμής περί ΠΧΠ και συμπεριέλαβε λεπτομέρειες σχετικά με τις πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αναφερθεί στη συνάφεια της συμπερίληψης τεσσάρων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου, οι οποίες έχουν αναφερθεί και παρατεθεί στις πληροφορίες προϊόντος άλλων σκευασμάτων που περιέχουν μιτοξαντρόνη. Βάσει των δεδομένων που παρασχέθηκαν, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προσθέσει τη δυσγευσία στον πίνακα παράθεσης των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου που έχουν αναφερθεί στην ογκολογία. Ο ΚΑΚ θεώρησε συναφές για τον κατάλογο το σύνδρομο λύσης όγκου. Η CHMP θεώρησε επίσης ότι στον πίνακα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου στη σκλήρυνση κατά πλάκας, θα πρέπει να παραμείνει στις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος η υποσημείωση που διευκρινίζει ότι τα συμβάντα αμηνόρροιας μπορεί να συνάδουν με πρόωρη εμμηνόπαυση και ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ των περιπτώσεων αιφνίδιου θανάτου και της χορήγησης μιτοξαντρόνης είναι αβέβαιη.

#### **Παράγραφος 4.9 – Υπερδοσολογία**

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των εθνικών ΠΧΠ σε αυτήν την παράγραφο. Η πρόταση του ΚΑΚ, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων περιπτώσεων που αναφέρθηκαν με την υπερδοσολογία, έγινε αποδεκτή με την προσθήκη των τύπων τοξικότητας που παρατηρήθηκαν και τις γενικές συνιστώμενες ενέργειες.

#### **Παράγραφος 5 – Φαρμακολογικές ιδιότητες**

Η πρόταση του ΚΑΚ για αυτήν την παράγραφο έγινε αποδεκτή με μικρές τροποποιήσεις σύμφωνα με την υπόλοιπη ΠΧΠ και αναδιάταξη των πληροφοριών λαμβανομένων υπόψη των απαιτήσεων της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων (QRD). Οι λιγότερο συναφείς πληροφορίες αφαιρέθηκαν για να διευκολυνθεί η εστίαση στις κύριες πληροφορίες.

## **Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ**

Οι άλλες παράγραφοι εναρμονίστηκαν μόνο εν μέρει, καθώς κρίθηκε ότι πρέπει να προσαρμοστούν σε εθνικό επίπεδο.

## **Επισήμανση**

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο. Οι παράγραφοι που σχετίζονται με το μοναδικό αναγνωριστικό προστέθηκαν σύμφωνα με το τρέχον πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων (QRD) (με ημερομηνία Φεβρουάριος 2016).

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας**

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν για το Novantrone και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις, τις ειδικές προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
- Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ για την τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος, περιλαμβανομένων κλινικών δοκιμών, ανοιχτών μελετών, δημοσιευμένων μελετών και ανασκοπήσεων, καθώς και κατευθυντήριες γραμμές που εκδόθηκαν κατόπιν επιστημονικής τεκμηρίωσης και συναίνεσης της επιστημονικής κοινότητας. Επιπλέον, η επιτροπή έλαβε υπόψη τη συμβουλή της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Ομάδας Νευρολογίας και της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου.
- Η επιτροπή συμφώνησε την εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης.
- Η επιτροπή έκρινε ότι ήταν απαραίτητη η λήψη πρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου υπό τη μορφή εκπαιδευτικού υλικού για τη χρήση του Novantrone και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτά θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου.

Εν όψει των ανωτέρω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Novantrone και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη του συμφωνηθέντος όρου στις άδειες κυκλοφορίας που αναφέρονται στο Παράρτημα IV και λαμβανομένων υπόψη των συμφωνηθεισών τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος και τα άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η CHMP, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Novantrone και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα I).