

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Novantrone u ismijiet assoċjati (ara Anness 1)

Novantrone fih mitoxantrone, aġent antineoplastiku ta' anthracenedione sintetiku li għandu effett ċitoċidali kemm fuq ċelluli tal-bniedem li jkunu qed jipproliferaw kif ukoll fuq dawk li ma jkunux qed jipproliferaw, li jissuġġerixxi attività kontra neoplażmi li jkunu qed jipproliferaw b'mod mgħaġġel u li jkunu qed jikbru bil-mod. Novantrone huwa indikat fl-adulti f'numru ta' tumuri malinni, inkluż karcinoma tas-sider, lewkimja akuta u linfoma mhux ta' Hodgkin. Dan jintuża wkoll sabiex itaffi l-uġiġh fil-kanċer tal-prostata f'kombinazzjoni mal-kortikosteroidi u l-karatteristiċi immunosuppressanti u immunomodulatorji tiegħu jipprovdu raġuni għall-użu ta' mitoxantrone fi sklerozi multipla attiva ħafna. Novantrone u ismijiet assoċjati huma approvati għat-tqegħid fis-suq bħala konċentrat ta' 2 mg/ml għal soluzzjoni għall-infużjoni għall-użu minn ġol-vina fil-biċċa l-kbira tal-Istati Membri (SM) tal-Unjoni Ewropea (UE). Huwa awtorizzat ukoll fi ftit SM tal-UE bħala konċentrat ta' 2mg/ml għal-soluzzjoni għal injezzjoni jew għal soluzzjoni għall-użu għal ġol-plewra jew intraperitoneali u bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-SM fir-rigward tal-awtorizzazzjoni tal-prodott imsemmi hawn fuq (u l-ismijiet assoċjati tiegħu), il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti diverġenzi fost l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott (PI) awtorizzata fuq livell nazzjonali u b'hekk tiġi armonizzata il-PI fl-UE kollha.

### Aspetti kliniċi

#### Sezzjoni 4.1 – Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bħalissa hemm tliet indikazzjonijiet ewlenin, approvati fl-Istati Membri kollha fejn Novantrone għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MA), madankollu b'diverġenzi fil-formulazzjoni eżatta tal-kliem: kura kontra kanċer metastatiku tas-sider, kura tal-linfoma mhux ta' Hodgkin, kura ta' lewkimja majelojde akuta (lewkimja mhux limfotika akuta). Barra minn hekk, indikazzjonijiet fil-kura tal-karcinoma tal-epatoma/epatoċellulari, serħan mill-uġiġh f'pazjenti b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-ormoni, avanzat (f'kombinazzjoni mal-kortikosteroidi), tnaqqis ta' diżabilità newroloġika u rkadar kliniku fi sklerozi multipla progressiva sekondarja (kroniku), kura tal-blast crisis f'lewkimja majelojde (kronika) jew lewkimja limfotika akuta huma inklużi f'xi SM fejn Novantrone għandu MA.

#### Kura kontra kanċer metastatiku tas-sider

L-MAH ippreżenta ħarsa ġenerali tal-istudji mwettqa b'mitoxantrone bħala aġent waħdu jew fi skedi kkombinati għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku. Is-CHMP qies li l-effikaċja ta' mitoxantrone ntweriet f'dawn l-istudji. L-użu ta' mitoxantrone għall-kura tal-kanċer tas-sider huwa inkluż fil-linji gwida attwali tal-isptar. L-istudji ppreżentati inkludew pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider f'maġġoranza, għaldaqstant din il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet meqjusa aċċettabbli għall-indikazzjoni armonizzata.

#### Kura ta' linfoma mhux ta' Hodgkin (NHL)

L-MAH ippreżenta ħarsa ġenerali tal-istudji mwettqa b'mitoxantrone bħala aġent waħdu jew fi skedi kkombinati għall-kura ta' pazjenti b'sottogruppi speċifiċi tal-NHL, ikkurati minn qabel jew li qatt ma kienu ħadu din il-kura qabel. Dawn l-istudji juru l-effikaċja ta' mitoxantrone, f'terapija ta' kombinazzjoni, fil-kura tal-NHL. Għalkemm mitoxantrone mhuwiex waħda mill-iskedi ta' kimoterapija użata bl-aktar mod frekwenti fl-NHL, is-CHMP għaraf li jista' jirrapreżenta għażla tal-kura alternattiva u qies il-kliem armonizzat propost bħala aċċettabbli.

### Kura ta' lewkimja majelojde akuta

L-MAH ipprezenta ħarsa ġenerali tal-istudji mwettqa f'din l-indikazzjoni inkluż studji dwar aġent waħdu u studji komparattivi randomizzati kbar bl-użu ta' mitoxantrone f'kombinazzjoni ma' aġenti oħra u tqabbil ma' skedi oħrajn. Il-linji gwida attwali għall-kura tal-AML jirrakkomandaw terapija tal-induzzjoni bi skedi li fihom anthracycline (bħal mitoxantrone) mogħti għal 3 ijiem u cytarabine mogħti għal 7 ijiem. Is-CHMP qies il-benefiċċju kliniku ta' mitoxantrone muri fl-adulti u rrakkomanda l-użu tat-terminu lewkimja majelojde akuta minflok lewkimja mhux limfotika akuta.

### Kura ta' remissjoni-induzzjoni tal-blast crisis f'lewkimja majelojde kronika, fi skeda ta' kombinazzjoni

L-MAH ipprezenta erba' studji ta' mitoxantrone mogħti f'kombinazzjoni ma' aġenti ċitostatiċi oħrajn fil-kura ta' blast crisis f'lewkimja majelojde kronika. Għalkemm il-livell tal-evidenza huwa limitat, is-CHMP għaraf li f'każijiet magħżula u fid-diskrezzjoni tat-tabib li jkun qiegħed jikkura, iż-żieda ta' mitoxantrone mal-iskedi ta' kombinazzjoni tista' tkun ta' benefiċċju għal din il-popolazzjoni tal-pazjent, u aċċetta din l-indikazzjoni.

### Serħan mill-uġiġh f'pazjenti b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, avvanzat, f'kombinazzjoni mal-kortijosteroidi

L-MAH ipprovda diversi studji tal-faži III u studju tal-faži II li jinvestigaw l-effett ta' mitoxantrone f'kombinazzjoni ma' kortikosteroidi fuq is-serħan mill-uġiġh u fuq sopravivenza globali. Id-data tindika effett fuq mitoxantrone, f'kombinazzjoni ma' kortikosteroidi, għas-serħan mill-uġiġh ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC). Madankollu, ma ġiex irrapportat benefiċċju fis-sopravivenza globali jew punti aħħarija klinikament rilevanti. Huwa magħruf li bħalissa mitoxantrone qiegħed jingħata fi prattika klinika lil pazjenti b'CRPC sabiex jilħqu s-serħan mill-uġiġh wara l-eżawriment ta' għażliet ta' kura disponibbli oħrajn. Għaldaqstant, is-CHMP qabel mal-indikazzjoni proposta fis-CRPS intiż b'mod speċifiku għas-serħan mill-uġiġh.

### Serħan mill-uġiġh ta' karċinoma epatoċellulari primarja li ma tistax titneħħa

L-MAH ipprovda diversi studji tal-faži II u studji tal-każ irrapportati fil-letteratura fejn mitoxantrone ngħata lil pazjenti b'HCC. Is-CHMP ikkonkluda li l-livell tal-evidenza pprovduta huwa limitat. Fil-biċċa l-kbira tal-istudji ma ntużax komparatur jew, meta ntuża komparatur deher li kien aktar effettiv. Barra minn hekk, mitoxantrone mhuwiex irrakkomandat fi kwalunkwe linja gwida tal-kura għal karċinoma epatoċellulari. Is-CHMP qies li l-livell tal-evidenza attwalment disponibbli mhuwiex biżżejjed sabiex jappoġġja l-użu ta' mitoxantrone f'karċinoma epatoċellulari, li l-MAH aċċetta u għaldaqstant irtira din l-indikazzjoni mill-PI armonizzata proposta.

### Kura ta' lewkimja limfotika akuta

L-MAH ipprovda studju tal-faži III u diversi studji tal-faži II mhux ikkontrollati fit-terapija tal-induzzjoni kif ukoll studji ta' mitoxantrone fi skedi ta' kombinazzjoni f'ALL rikaduta/refrattarja (inkluż studju fit-tfal). Is-CHMP kien tal-fehma li b'mod ġenerali l-evidenza pprovduta ma kinitx biżżejjed, b'mod partikolari meta titqies l-eteroġenità kbira fost pazjenti li jbatu minn lewkimja akuta. Din l-indikazzjoni bħalissa hija awtorizzata biss f'żewġ SM u l-linji gwida tal-prattika klinika attwali ma jappoġġjawx l-użu ta' mitoxantrone f'ALL. B'konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li l-indikazzjoni ma kinitx aċċettabbli. Din kienet aċċettata mill-MAH li għaldaqstant irtiraha mill-PI armonizzata proposta.

### Kura ta' sklerozi multipla (MS)

L-MAH ipprezenta ħarsa ġenerali tal-istudji dwar mitoxantrone, prinċipalment f'pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti u progressiva sekondarja. Fl-istudji pprezentati, għalkemm limitati fin-numru u f'popolazzjonijiet eteroġenji, mitoxantrone wera effett konsistenti fuq l-irkadar kif ukoll id-diżabilità. Ir-riżultati jissuġġerixu effett ta' rispons għad-doża li tiffirma evidenza ta' appoġġ ta' attività bijoloġika ta' mitoxantrone fi sklerozi multipla. Meta jitqiesu r-riskji ta' kardjotossicità u lewkimja, is-CHMP kien tal-fehma li l-użu ta' mitoxantrone għandu jkun limitat għall-popolazzjoni fejn il-benefiċċji jkun akbar minn

dawn ir-riskji serji. Is-CHMP fittex il-parir tas-SAG Newroloġija sabiex jikseb għarfien fl-użu kliniku attwali ta' mitoxantrone u jiddefinixxi b'mod ċar il-popolazzjoni tal-pazjenti li tista' tibbenefika minn din il-kura. Is-SAG qies li mitoxantrone jista' jintuża fil-kura ta' sklerozi multipla attiva infjammatorja assoċjata mal-akkumulazzjoni ta' diżabilità meta l-ebda għażla ta' kura oħra mhi disponibbli. Is-CHMP segwa l-parir tas-SAG u qabel dwardefinizzjoni operazzjonali għall-indikazzjoni fl-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata.

#### **Sezzjoni 4.2 – Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

L-MAH ippropona rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ armonizzati abbażi tad-dożi studjati fil-provi kliniċi u rakkomandazzjoni ġenerali sabiex jimmonitorja tossiċità kardijaka f'pazjenti li jbatu mill-kanċer. Kienu proposti rakkomandazzjonijiet tad-doża komuni għal kanċer metastatiku tas-sider u limfoma mhux ta' Hodgkin inkluż gwida dwar it-tnaqqis fid-doża għall-użu f'terapija tal-kombinazzjoni u f'każ ta' majelosuppressjoni. Għal lewkimja majeloidje akuta kienu proposti rakkomandazzjonijiet tad-doża bħala aġent waħdu fl-irkadar u f'kombinazzjoni bħala induzzjoni, konsolidazzjoni u terapija tas-salvataġġ. Ġew proposti wkoll rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ separati għall-kura ta' blast crisis u kanċer tal-prostata. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet tqiesu li huma xierqa.

Fl-isklerozi multipla kien hemm qbil dwar skeda ta' dożaġġ flessibbli sabiex tirrifletti dawk użati fil-provi u prattiki kliniċi fl-istati membri differenti. Barra minn hekk, minħabba r-riskju ta' dipendenza fuq id-doża ta' kardjotossiċità, id-doża kumulattiva tal-ħajja massima kienet limitata għal 72 mg/m<sup>2</sup>. Għak din ir-raġuni wkoll, kien speċifikat li Novantrone m'għandux jinbeda għall-kura ta' sklerozi multipla f'pazjenti li diġà ġew ikkurati bih. Gwida tal-aġġustament tad-dożaġġ, abbażi tas-suppressjoni tal-mudullun kienet miżmuma fit-test armonizzat sabiex timminimizza r-riskju tal-lewkimja. It-tnaqqis fid-doża ġenerali għal tossiċità serja oħra, inkluż rakkomandazzjoni għat-twaqqif tal-kura f'każ ta' tossiċità grad 4 tal-WHO, kien ġeneralment aċċettat ukoll.

L-MAH ippropona li l-ġhoti permezz ta' infużjoni minn ġol-vina biss għandu jinżamm, li kien aċċettat. Ir-rakkomandazzjoni għad-dilwizzjoni u l-gwida għall-għażla tal-vini kif ukoll twissija rigward l-estraważjoni, kienu meqjusin xierqa.

#### **Sezzjoni 4.3 – Kontraindikazzjonijiet**

Il-kontraindikazzjoni standard f'każ ta' sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew xi wħud mill-eċċipjenti (inkluż sulfid, kif imsemmi diġà f'xi stati membri) kienet miżmuma fit-test armonizzat. Is-CHMP qies li mitoxantrone għandu jkun kontraindikata f'ommijiet li jkunu qegħdin iredgħu peress li huwa teratoġen tal-bniedem potenzjali. Barra minn hekk, peress li l-isklerozi multipla mhijiex marda ta' theddida għall-ħajja, mitoxantrone għandu jkun kontraindikata fil-kura ta' sklerozi multipla f'nisa tqal.

F'xi SM Novantrone kien kontraindikata għall-użu bħala kura awżiljarja għal kanċer tas-sider, fir-rigward tar-riskju possibbli ta' lewkimja. Peress li l-indikazzjoni armonizzata hija fil-kura tal-kanċer metastatiku tas-sider, twissija fis-sezzjoni 4.4 li tinforma dwar ir-riskju żgħir ta' lewkimja u tan-nuqqas ta' data dwar l-effikaċja fil-kura awżiljarja tal-kanċer tas-sider kienet meqjusa biżżejjed. L-MAH ippropona wkoll li jarmonizza kontraindikazzjoni preżenti fi SM kontra t-tilqim b'tilqima attenwata ħajja. Is-CHMP kien tal-fehma li l-bażi xjentifika għal din ir-rakkomandazzjoni kienet dgħajfa u li l-informazzjoni fir-rigward tal-iskeda tat-tilqima għandha tkun inkluż minflok fis-sezzjoni 4.4 u 4.5, skont ir-rakkomandazzjonijiet tal-linji gwida tal-prattika klinika. Kontraindikazzjonijiet kontra l-modi mhux korretti ta' ġhoti, minħabba r-riskju ta' estravażjoni u kontraindikazzjonijiet oħrajn fis-seħħ fi ftit Stati Membri kienu meqjusa wkoll bħala indirizzati b'mod aktar adegwat mill-formulazzjoni tal-kliem f'sezzjonijiet oħrajn tal-PI.

#### **Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

Minbarra dawk deskritti hawn fuq, twissijiet relatati mal-modi mhux korretti ta' ġhoti, mar-riskji tal-qalb, mar-riskju tal-lewkimja u rakkomandazzjonijiet tal-monitoraġġ tal-mudullun/ematoloġiku, mar-rispons immunoloġiku mnaqqas għall-infezzjoni, mal-AML sekondarja u l-MDS kienu meqjusa aċċettabbli b'xi emendi. Ir-riskji kardjovaskulari u tal-lewkimja tqiesu ewlenin għal bilanċ bejn benefiċċju u riskju fl-

indikazzjoni ta' sklerozi multipla u ġew riveduti fid-dettall kif ukoll miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju proposti sabiex jimmaniġġjawhom. Barra minn hekk, is-CHMP talab il-parir tas-SAG u tal-PRAC rigward il-ħtieġa għal miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali. Sabiex jitnaqqsu dawn ir-riskji b'mod effettiv is-CHMP qies li flimkien mal-proposta tal-MAH sabiex jevalwa l-LVEF qabel kull doża ta' mitoxantrone f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla, għandu jkun immonitorjat kull sena sa 5 snin wara t-tmiem tat-terapija u d-doża kumulattiva massima m'għandiex tinqabeż. Barra minn hekk, għandu jinkiseb għadd tad-demem komplut qabel kull doża ta' mitoxantrone u 10 ijiem wara kull għotja. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir sabiex ifittxu assistenza medika jekk ikun hemm żvilupp tas-sinjali jew sintomi, inkluż aktar minn ħames snin wara t-tmiem tal-kura. Barra minn hekk, minħabba r-riskju ta' żvilupp ta' tumuri malinni sekondarji, il-proporzjon tal-benefiċċju għar-riskju tat-terapija b'mitoxantrone għandu jkun iddeterminat qabel ma tinbeda t-terapija. Dawn il-miżuri kienu meqjusa xierqa mis-SAG u mill-PRAC, li kkunsidraw ukoll id-diversi rekwiżiti u l-importanza tagħhom għall-użu sigur tal-prodott fi sklerozi multipla, għandu jiġi żvilupp mat-terjal edukattiv u għandu jitwettaq studju sabiex jiżguraw li qegħdin jiġu segwiti. Dawn għandhom ikunu inklużi fi pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP) b'enfasi partikolari fuq l-użu fi sklerozi multipla sabiex jiżguraw standard minimu konsistenti ta' ġestjoni tar-riskji fl-Istati Membri kollha. Is-CHMP segwa dan il-parir u qies li minħabba l-importanza tagħhom għall-użu sigur tal-prodott, l-RMP u l-materjali edukattivi għandhom ikunu imposti bħala kundizzjoni lill-MA filwaqt li l-istudju għandu jkun inkluż fl-RMP bħala kategorija 3.

Fl-aħħar nett, twissijiet relatati mal-potenzjal mutaġeniku, mat-telf tal-kulur potenzjali tal-awrina u ta' tessuti oħrajn, mar-riskju tas-sindrome tal-lysis tat-tumur u rakkomandazzjonijiet tal-kontraċezzjoni, riskju ta' amenorreja temporanja jew persistenti, li jinstabu f'xi Stati Membri tqiesu rilevanti. Barra minn hekk, hekk kif ir-riskji addittivi potenzjali ta' mitoxantrone f'pazjenti b'esponiment fit-tul anke għal immunosuppressanti oħrajn mhumiex magħrufa, is-CHMP kien tal-fehma li għandu jissewma' li s-sigurtà u l-effikaċja ta' mitoxantrone ma ntwerewx wara kuri ta' sklerozi multipla approvati aktar riċenti.

#### **Sezzjoni 4.5 - Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ħafna mill-istqarrijiet eżistenti dwar l-interazzjonijiet fl-ISM kollha kienu appoġġjati. Barra minn hekk, iż-żieda fir-riskju trombotiku jew tal-emorraġija b'antagonisti tal-Vitamina K konkomettanti mal-mard tat-tumur, deskritt b'mod wiesa' fil-letteratura kienet meqjusa rilevanti għaž-żieda mis-CHMP. Barra minn hekk kien meqjus li l-interazzjoni mal-mediċini immunosuppressivi għandha tissemma'. F'xi Stati Membri, ġiet inkluża informazzjoni addizzjonali dwar in-nuqqas ta' interazzjonijiet jew interazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi mingħajr rilevanza klinika, din ma kinitx meqjusa rilevanti li tkun inkluża fil-PI armonizzata.

#### **Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddiġh**

L-informazzjoni dwar l-eliminazzjoni ta' mitoxantrone fil-ħalib tas-sider u l-ħtieġa li t-treddiġh jiġi interrott qabel il-bidu tal-kura kienet riflessa b'mod konsistenti fl-Istati Membri kollha. Ir-restrizzjonijiet rigward l-użu ta' mitoxantrone f'nisa tqal kienu armonizzati sabiex jirriflettu l-informazzjoni disponibbli. L-informazzjoni rilevanti disponibbli dwar ir-riskji tal-infertilità kienet ukoll armonizzata. L-informazzjoni dwar il-ħtieġa għal kontraċezzjoni fl-irġiel kienet miżjuda ma' dik diġà inkluża għan-nisa u t-tnejn li huma kienu aġġustati wara li tqieset il-half-life ta' mitoxantrone u t-tul tač-ċikli tal-gameti rispettivi fl-irġiel u n-nisa.

#### **Sezzjoni 4.7 – Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Is-CHMP kien tal-fehma li, skont il-linja gwida tal-SmPC, minħabba li ġew irrapportati konfużjoni u għejja b'mitoxantrone, għandu jissewma' li l-kura għandha influwenza zġhira fuq dawk il-ħiliet.

#### **Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa**

Din is-sezzjoni ġiet ristrutturata skont il-linji gwida. L-MAH reġa' kkalkula l-frekwenzi skont il-linja gwida tal-SmPC u inkluda dettalji tar-reazzjonijiet avversi l-aktar importanti. L-MAH intalab jiddiskuti r-rilevanza tal-inklużjoni tal-erba' ADRs, li kienu rrapportati u huma elenkati bil-PI ta' prodotti oħrajn li fihom

mitoxantrone. Abbażi tad-data pprovduta, l-MAH intalab sabiex iżid id-disgewsja fit-tabella li telenka l-ARDs irrapportati fl-onkologija. L-MAH qies bħala rilevanti li jelenka s-sindromu tal-lysis tat-tumur. Is-CHMP qies ukoll li fit-tabella tal-ADR fi sklerożi multipla, in-nota f'qiegħ il-paġna li tispeċifika li l-avvenimenti ta' amenorreja jistgħu jkunu konsistenti ma' menopawża prematura u li r-relazzjoni kawżali bejn il-każijiet ta' mewt għall-għarrieda u l-għoti ta' mitoxantrone hija incerta għandha titħalla fil-PI armonizzata.

#### **Sezzjoni 4.9 - Doża eċċessiva**

Ma kienx hemm differenzi sinifikanti preżenti bejn l-SmPCs nazzjonali f'din is-sezzjoni. Il-proposta tal-MAH inkluż il-każijiet fatali rrapportati b'doża eċċessiva kienet aċċettata biż-żieda tat-tipi ta' tossiċitajiet osservati u azzjonijiet irrakkomandati ġenerali.

#### **Sezzjoni 5 - Proprjetajiet farmakoloġiċi**

Il-proposta tal-MAH għal din is-sezzjoni kienet aċċettata b'emendi żgħar b'mod konformi mal-bqija tal-SmPC u l-arranġament mill-ġdid tal-informazzjoni filwaqt li jitqiesu r-rekwiziti tal-QRD. L-informazzjoni ta' anqas rilevanza ġiet imneħħija sabiex ikun hemm enfasi fuq l-informazzjoni ewlenija.

#### **Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC**

Sezzjonijiet oħrajn ġew armonizzati parzjalment biss minħabba li ġie kkunsidrat li għandhom jiġu adattati b'mod nazzjonali.

#### **Tikkettar**

Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar, madankollu ħafna mis-sezzjonijiet tħallew biex jimtlew fuq livell nazzjonali. Is-sezzjonijiet relatati mal-identifikatur uniku żdiedu skont il-mudell tal-QRD attwali (data Frar 2016).

#### **Raġunijiet għal varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

Billi:

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati għal Novantrone u ismijiet assoċjati, għall-indikazzjonijiet, il-pożoloġija, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet speċjali u l-prekawżjoni għall-użu, kif ukoll is-sezzjonijiet li jifdal tal-SmPC, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif.
- Il-Kumitat irrieżamina d-data ppreżentata mill-MAH li tappoġġja l-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott, inklużi provi kliniċi, studji miftuħin, studji u rieżamijiet ippubblikati kif ukoll linji gwida dwar il-kunsens u bbażati fuq l-evidenza. Barra minn hekk, il-kumitat qies il-parir tal-Grupp ta' Konsulenza Xjentifika dwar in-Newroloġija u tal-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza.
- Il-Kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tal-karatteristika tas-sommarju tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif.
- Il-Kumitat qies li kien hemm bżonn ta' miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali fil-forma ta' materjal edukattiv għall-użu ta' Novantrone u ismijiet assoċjati fi sklerożi multipla. Dawn għandhom ikunu inklużi fi pjan tal-ġestjoni tar-riskju.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-Kumitat ikkonkluda li bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' Novantrone u ismijiet assoċjati jibqa' favorevoli, soġġett għall-kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-

suq stabbilita f'Anness IV li dwarha hemm qbil u filwaqt li jitqiesu l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri li jnaqqsu r-riskju oħrajn li dwarhom hemm qbil.

Konsegwentement, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Novantrone u ismijiet assoċjati (ara Anness I).