

## **Anness II**

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni PRAC**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq soġġetti għal kundizzjonijiet u spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Is-CMDh jikkunsidra r-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC li jsegwu l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE datata l-10 ta' Ottubru 2013 fir-rigward tal-lamtu tal-Hydroxyethyl li fih soluzzjonijiet ta' prodotti mediċinali għall-infużjoni:

### **1. Sommarju globali tal-evalwazzjoni xjentifika għall-infużjoni li fiha prodotti mediċinali bil-lamtu tal-Hydroxyethyl mill-PRAC**

Is-soluzzjonijiet ta' lamtu tal-Hydroxyethyl (HES) għall-infużjoni jinkludu l-prodotti b'lamtu derivat mill-patata jew il-qamħirrun b'piżijiet molekulari u proporzjonijiet ta' sostituzzjoni differenti. Is-soluzzjonijiet li fihom HES għall-infużjoni kienu indikati prinċipalment għall-kura u l-profilassi ta' ipovolemija u xokk ipovolemiku.

Is-soluzzjonijiet HES kienu l-oġġett ta' żewġ reviżjonijiet. L-ewwel reviżjoni inizjalment inbdiet skont il-qafas tal-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-PRAC ħareġ rakkomandazzjoni dwar id-dejta disponibbli għal din ir-reviżjoni f'Ġunju 2013, fejn ikkonkluda li s-soluzzjonijiet HES għandhom jiġu sospiżi fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti kollha. Wara t-talbiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid mid-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (MAHs), il-PRAC ikkonferma l-pożizzjoni preċedenti tiegħu skont l-Artikolu 31 f'Ottubru 2013. Filwaqt li kienet għaddejja l-eżaminazzjoni mill-ġdid, xi Stati Membri ddeċidew li jissospendu jew jillimitaw il-kummerċjalizzazzjoni jew l-użu ta' dawn il-mediċini fit-territorji tagħhom. F'konformità mal-leġiżlazzjoni tal-UE, din it-tip ta' azzjoni ħtieġet li titwettaq proċedura ta' reviżjoni tal-UE. Konsegwentament, inbdiet it-tieni reviżjoni tas-soluzzjonijiet HES skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, li kienet qiegħda titmexxa separatament iżda b'mod parallel mal-eżaminazzjoni mill-ġdid tal-Artikolu 31, li kienet ser tiġi ffinalizzata wkoll f'Ottubru 2013. Madankollu, għandu jiġi nnotat li fil-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE giet ikkunsidrata evidenza ġdida. Din l-evidenza l-ġdida ma kinitx disponibbli meta f'Ġunju 2013 inħarġet ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC dwar il-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u għalhekk ma setgħetx tiġi kkunsidrata għal eżaminazzjoni mill-ġdid ta' din tal-aħħar f'Ottubru 2013. Huwa fuq il-bażi tat-totalità tad-dejta disponibbli, inkluż l-evidenza l-ġdida, li l-PRAC ħareġ konklużjoni dwar il-proċedura prevista fl-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE f'Ottubru 2013. Għalhekk, il-konklużjonijiet dwar l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE jirriflettu l-evalwazzjoni l-aktar kompluta u aġġornata tad-dejta disponibbli li hija relatata mal-prodotti mediċinali li fihom HES.

Minn hawn 'il quddiem qegħdin jiġu ppreżentati d-dettalji ta' din ir-rakkomandazzjoni.

Skont il-qafas tal-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC ikkunsidra r-rakkomandazzjonijiet dwar l-HES mogħtija fir-riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE u riveda wkoll id-dejta disponibbli inkluż l-istudji kliniċi, il-meta-analiżijiet tal-istudji kliniċi, l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ir-risponsi sottomessi mid-detenturi għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u bi spjegazzjonijiet bil-fomm, ir-rapporti spontanji dwar is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodotti li fihom il-lamtu tal-Hydroxyethyl għal soluzzjonijiet għall-infużjoni, kif ukoll is-sottomissjonijiet tal-partijiet interessati b'mod partikolari fir-rigward tar-riskju ta' mortalità u l-insuffiċjenza renali.

Abbażi tad-dejta disponibbli, b'mod partikolari r-riżultati mill-istudji VISEP, 6S u CHEST, il-PRAC ikkonkluda li l-HES huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' mortalità u insuffiċjenza renali f'pazjenti b'sepsis, f'pazjenti morda b'mod kritiku u li nħarqu u li l-benefiċċji tal-HES mhumix akbar mir-riskji f'dawk il-popolazzjonijiet ta' pazjenti.

Madankollu, kien innotat li gie osservat titjib emodinamiku fi żmien qasir f'popolazzjonijiet ta' pazjenti oħrajn, inkluż pazjenti kirurġiċi jew bi trawma. Filwaqt li jirrikonoxxi l-limitazzjonijiet ta' dawn l-istudji li inkludew daqs limitat u perjodu qasir ta' segwitu, il-PRAC innota li xi effetti ta' ffrankar mill-volum kien irrapportat f'Madi-Jebara *et al.* 2008, li ssuġġerixxa li HES 130/0.4 6 % jidher li għandu benefiċċji aktar minn darbtejn il-volum ta' lattilat ta' Ringer fil-prevenzjoni tal-pressjoni baxxa indotta mill-anestesija spinali. Intwera wkoll xi benefiċċju għal pazjenti kirurġiċi elettivi f'riżultati emodinamiċi surrogati għal żmien qasir flimkien ma' effetti ta' ffrankar fil-volum modest (Hartog *et al.* 2011). F'pazjenti ipovolemiċi b'funzjoni pulmonari normali, l-użu ta' kollojdi biex tinżamm il-pressjoni kollojde-osmotika jista' jillimita l-iżvilupp ta' edema periferali kif ukoll pulmonari (Vincent JL 2000). Xi pubblikazzjonijiet jissuġġerixxu wkoll li l-kollojdi jistgħu jgħinu biex jevitaw bilanċ pożittiv tal-fluwidu u/jew infużjoni żejda ta' fluwidi (Wills 2005, CM Naing CM u Win DK 2010). Xi wħud mill-awturi jargumentaw li bilanċ pożittiv nett tal-fluwidu huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-perfużjoni tal-organi u żieda fil-mortalità (eż. Sadaka F *et al.* 2013, Payen D *et al.* 2008). Meybohm P *et al.* 2013 jissuġġerixxi li l-użu ta' HES għandu jigi ristrett għall-fażi inizjali tal-volum ta' risuxxizzjoni b'intervall ta' ħin massimu ta' 24 siegħa. Martin *et al.* 2002 wera li l-kura b'HES irriżultat fi stima aktar baxxa ta' telf ta' demm u li ma kien hemm l-ebda differenza fiċ-ċelloli tad-demm ħomor, jew l-utilizzazzjoni tal-prodott tad-demm fost il-gruppi. Hamaji *et al.* 2013 wera ukoll li kienu meħtieġa anqas transfużjonijiet taċ-ċelloli tad-demm ħomor fil-grupp HES.

Għalhekk, il-PRAC innota d-dejta disponibbli minn studji f'pazjenti kirurġiċi u bi trawma u kkunsidra li minkejja dawn l-istudji kienu limitati fid-daqs u d-dewmien tas-segwitu, iprovdew xi riassigurazzjoni li r-riskji ta' mortalità u ħsara renali f'pazjenti kirurġiċi u bi trawma jistgħu jkunu aktar baxxi minn dawk f'pazjenti morda b'mod kritiku. Minkejja li l-mekkanizmi li permezz tagħhom iseħħu ħsara renali u mortalità, huwa possibbli li l-grad tal-proċessi infjammatorji murija f'sepsis u f'pazjenti morda b'mod kritiku huwa akbar u assoċjat ma' tnixxija kapillari sinifikanti meta mqabbel ma' popolazzjonijiet ta' pazjenti oħra bħall-iffissar perioperattiv wara kirurġija elettiva jew trawma mhux ikkumplikata meta l-proċess ta' infjammazzjoni sistematika u l-estent tat-tnixxija kapillari jistgħu jkunu aktar baxxi.

Tqiegħdu wkoll għad-dispożizzjoni riżultati godda minn CRYSTAL. Minkejja l-limitazzjonijiet tal-istudji li kienu nnotati, ir-riżultati mill-istudju ta' CRYSTAL li qabbel il-kollojdi ma' kristallojdi wera li f'pazjenti b'ipovolemija, l-użu ta' kollojdi meta mqabbel mal-kristallojdi ma rriżultax f'differenza sinifikanti fil-mortalità ta' 28 jum. Minkejja li l-mortalità ta' 90 jum kienet aktar baxxa fost il-pazjenti li rċevew kollojdi, din teħtieġ investigazzjonijiet ulterjuri. Barra minn hekk, fl-istudju BaSES, ir-rikoveru fl-isptar kien imnaqqas b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'6 % HES 130/0.4 meta mqabbel ma' 0.9 % NaCl. Ir-riżultati mir-reġistru RaFTinG f'unitajiet tal-kura intensiva, studju mhux randomizzat ta' osservazzjoni, li għandu l-għan li jiġbor aktar tagħrif fil-prattika klinika tal-"hajja reali" ma wrew ebda differenza statistikament sinifikanti bejn pazjenti kkurati b'kristallojdi biss (n = 2482) u dawk ikkurati b'kollojdi (il-preparazzjonijiet HES u l-ġelatina kollha, n = 2063) għall-punti ta' tmiem ta' mortalità ta' 90 jum. Għalhekk, il-PRAC irrikonoxxa r-riżultati ta' dawn l-istudji li ma juru l-ebda riskju ta' mortalità assoċjata mal-użu tal-HES iżda kkunsidra li minħabba l-limitazzjonijiet ta' dan l-istudju, is-sejbiet tiegħu ma jistgħux jiċċdu s-sejbiet minn studji 6S u VISEP li kienu wrew riskju akbar ta' mortalità f'pazjenti morda b'mod kritiku.

Kien imfittex parir espert addizzjonali minn grupp ta' esperti *ad-hoc*. L-esperti qablu li l-benefiċċji jistgħu jigu osservati f'ipovolemija severa f'perjodu qasir fil-bidu biss, jiġifieri l-iffissar perioperattiv u l-għibien malajr bl-istabbilizzazzjoni tal-pazjent. L-esperti ssuġġerew li l-benefiċċju tal-HES jista' jigi osservat b'mod partikolari fi fsada perioperattiva.

Għalhekk, il-PRAC qabel li l-indikazzjoni terapewtika tal-prodotti li fihom il-lamtu tal-hydroxyethyl għandha tiġi ristretta għall-kura ta' ipovolemija minħabba telf ta' demm qawwi meta l-kristallojdi waħedhom mhumiex ikkunsidrati biżżejjed. Madankollu, għandhom jigu implimentati miżuri addizzjonali biex jigu minimizzati r-riskji potenzjali f'dawn il-pazjenti. Is-soluzzjonijiet HES għandhom

jiġu ristretti għall-fażi inizjali tal-volum ta' risusxittazzjoni b'intervall ta' żmien massimu ta' 24 siegħa. Is-sezzjoni tal-posoloġija għandha tidentifika d-doża massima ta' kuljum u għandha tirrakkomanda li għandha tintuża d-doża l-aktar baxxa possibbli. Il-prodotti HES huma kontraindikati f'pazjenti b'insuffiċjenza renali jew b'terapija ta' sostituzzjoni renali iżda l-kontraidikkazzjonijiet għandhom jiġu estiżi biex jinkludu popolazzjonijiet ta' pazjenti oħrajn inkluż pazjenti b'sepsis, pazjenti morda b'mod kritiku u pazjenti li nħarqu. Il-PRAC ikkunsidra li l-użu tal-HES ma għandux jtkompla mal-ewwel sinjal ta' ħsara renali. Is-sorveljanza tal-funzjoni renali fil-pazjenti hija rrakkomandata għal tal-anqas 90 jum. Għandha tiġi eżerċitata attenzjoni partikolari meta jiġu ttrattati pazjenti b'funzjoni epatika insuffiċjenti jew b'disturbi fil-koagulazzjoni tad-demem. Din l-informazzjoni dwar il-prodott ser tiġi aġġornata biex tirrifletti dawn ir-restrizzjonijiet u twissijiet.

Barra minn hekk, ser ikun meħtieġ li jitwettqu żewġ provi kliniċi randomizzati tal-fażi IV b'kontroll xieraq u punti ta' tmiem klinikament sinifikanti biex tiġi pprovduta aktar evidenza dwar l-effikaċja u s-sigurtà, inkluż ir-riskju ta' mortalità ta' 90 jum u l-insuffiċjenza renali, f'popolazzjonijiet perioperattivi u li għaddew minn trauma. Ser jitwettaq ukoll studju Ewropew ta' utilizzazzjoni tal-medicini biex tiġi evalwata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati. Il-protokoll u r-riżultati ta' dawn l-istudji ser jintbagħtu lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti skont il-perjodi ta' żmien miftiehma. L-MAHs heġġew ukoll is-sottomissjoni ta' pjanijiet ta' ġestjoni tar-riskju lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti.

## **II-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju**

Fid-dawl tat-totalità tal-evidenza disponibbli fil-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC ikkunsidra li l-lamtu tal-Hydroxyethyl għandu jiġi ristrett fil-kura ta' ipovolemija minħabba telf ta' demm qawwi meta l-kristallojdi waħedhom mhumiex ikkunsidrati biżżejjed soġġett għar-restrizzjonijiet, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet, bidliet oħra fl-informazzjoni tal-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju miftiehma.

Il-konklużjoni tal-PRAC fil-kuntest tal-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE kienet tinkludi dejta addizzjonali li ma kinitx disponibbli meta l-PRAC ħareġ ir-rakkomandazzjonijiet tiegħu dwar ir-riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE f'Ġunju 2013 u għalhekk ma setgħetx tiġi kkunsidra għal eżaminazzjoni mill-ġdid ta' din tal-aħħar f'Ottubru 2013. Għalhekk, il-konklużjonijiet dwar l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE jirriflettu l-evalwazzjoni l-aktar kompluta u aġġornata tad-dejta disponibbli li hija relatata mal-prodotti mediċinali li fihom HES.

## **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, għal prodotti li fihom il-lamtu tal-hydroxyethyl għal soluzzjonijiet għall-infużjoni.
- Il-PRAC innota l-konklużjonijiet ta' reviżjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Madankollu, għall-proċedura attwali skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE, il-PRAC irreveđa d-dejta l-ġdida disponibbli, b'fokus fuq il-mortalità u l-insuffiċjenza renali, inkluż l-istudji kliniċi, il-meta-analiżijiet tal-istudji kliniċi, l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ir-risponsi sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq (MAHs) bil-miktub u bi spjegazzjonijiet bil-fomm u s-sottomissjonijiet tal-partijiet interessati.

- II-PRAC ikkunsidra li l-użu tal-lamtu tal-hydroxyethyl huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' mortalità u terapija ta' sostituzzjoni renali jew insuffiċjenza renali f'pazjenti b'sepsis, morda b'mod kritiku u li nħarqu.
- II-PRAC ikkunsidra li, fid-dawl tal-evidenza l-ġdida li tinkludi dejta minn provi kliniċi, pariri esperti ulterjuri, proposti ġodda għal miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju, inkluż restrizzjonijiet fuq l-użu u impenn mill-MAHs biex iwettqu studji addizzjonali f'pazjenti bi trawma jew kirurgija elettiva, li l-benefiċċju tal-prodotti li fihom il-lamtu tal-Hydroxyethyl huwa akbar mir-riskju fil-kura ta' ipovolemija minħabba telf ta' demm qawwi meta l-kristallojdi waħedhom mhumiex ikkunsidrati biżżejjed. Dan huwa soġġett għal restrizzjonijiet, twissijiet u bidliet oħra fl-informazzjoni tal-prodott.
- II-PRAC ikkonkluda li l-prodotti li fihom il-lamtu tal-Hydroxyethyl għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti b'sepsis u f'dawk morda b'mod kritiku u li nħarqu. Barra minn hekk, ġew inklużi twissijiet speċjali f'pazjenti kirurġiċi jew bi trawma.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa ta' miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju bħal informazzjoni lill-pazjenti u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa. Ġew miftiehma elementi ewlenin ta' komunikazzjoni professjonali dwar il-kura tas-saħħa diretta, flimkien mal-iskedi ta' żmien għad-distribuzzjoni, u li għandhom jitwettqu studji. II-PRAC ikkunsidra wkoll li għandhom jitwettqu studji biex tiġi pprovduta aktar evidenza dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-lamtu tal-hydroxyethyl f'ambjent perioperattiv u fi trawma.

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti mediċinali li fihom il-lamtu tal-hydroxyethyl jibqa' wieħed favorevoli fil-kura ta' ipovolemija minħabba telf ta' demm qawwi meta l-kristallojdi waħedhom mhumiex ikkunsidrati biżżejjed soġġett għar-restrizzjonijiet, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet, bidliet oħra fl-informazzjoni tal-prodott u miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskju miftiehma.

II-konklużjoni tal-PRAC fil-kuntest tal-proċedura ta' riferiment skont l-Artikolu 107i tad-Direttiva 2001/83/KE kienet tinkludi dejta addizzjonali li ma kinitx disponibbli meta l-PRAC ħareġ ir-rakkomandazzjonijiet tiegħu dwar ir-riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE f'Ġunju 2013 u għalhekk ma setgħetx tiġi kkunsidrata għal eżaminazzjoni mill-ġdid ta' din tal-aħħar f'Ottubru 2013. Għalhekk, il-konklużjonijiet dwar l-Artikolu 107i jirriflettu l-evalwazzjoni l-aktar kompluta u aġġornata tad-dejta disponibbli li hija relatata mal-prodotti mediċinali li fihom HES.

## **2. Spjegazzjoni dettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet xjentifiċi ġenerali għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, fir-rigward taż-żewġ provi kliniċi randomizzati (RCTs) talab biex tiġi pprovduta aktar evidenza dwar l-effikaċja u s-sigurtà fil-popolazzjonijiet perioperattivi u bi trawma, inkluż ir-riskju ta' 90 jum mortalità u insuffiċjenza renali, is-CMDh heġġeġ lill-MAHs biex jissottomettu b'mod kongunt protokoll ta' studju komuni. Għal dan il-għan, il-MAHs kienu mheġġa ħafna biex ifittxu parir xjentifiku mal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, qabel is-sottomissjoni tal-protokoll ta' studju lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti (NCAs) fi żmien 6 xhur mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni Ewropea. Għaldaqstant, is-CMDh iddecida li ma kinux meħtieġa sinopsi qabel il-parir xjentifiku rakkomandat.

Is-CMDh emenda d-data stipulata għas-sottomissjoni tal-protokoll tal-istudju ta' utilizzazzjoni tal-mediċina li huwa dovut ukoll fi żmien 6 xhur mid-Deciżjoni tal-Kummissjoni Ewropea sabiex jiġu armonizzati d-dati ta' sottomissjoni tal-kundizzjonijiet kollha.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq u meta wieħed iqis il-protokoll tal-istudju fir-rigward tal-istudju ta' użu tal-medicina u ta' żewġ provi kliniċi randomizzati huma kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, is-CMDh innota li dawn l-elementi għandhom jiġu riflessi fi pjan ta' ġestjoni tar-riskju. Il-kumpaniji kienu mhegga biex jissottomettu elementi ewlenin tal-pjan ta' ġestjoni tar-riskju, iżda s-CMDh ikkunsidra li din għandha tkun kundizzjoni. L-MAHs għandhom jissottomettu fi żmien 6 xhur mid-Deċiżjoni tal-Kummissjoni Ewropea, l-elementi ewlenin (inkluż il-protokoll tad-DUS, il-protokoll tal-RCTs) tal-pjan ta' ġestjoni tar-riskju fil-format tal-UE u dan kien inkluż fl-Anness IV.

Is-CMDh ikkunsidra wkoll li l-komunikazzjoni professjonali tal-kura tas-saħħa diretta (DHPC) għandha tiġi sottomessa lill-NCAs fejn huma kkummerċjalizzati prodotti HES, fi żmien ġimgħa minn meta tiġi adottata l-pożizzjoni mis-CMDh skont il-pjan ta' komunikazzjoni miftiehem.

### **Požizzjoni tas-CMDh**

Is-CMDh wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata 10 ta' Ottubru 2013 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-ispjegazzjonijiet bil-fomm mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq fil-21 ta' Ottubru 2013, ha pożizzjoni dwar il-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti mediċinali għall-infużjoni li fihom soluzzjonijiet tal-lamtu tal-Hydroxyethyl li s-sezzjonijiet rilevanti tagħhom tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness II u soġġetti għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.