

Dodatak II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka
u promet**

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvenog vrednovanja lijeka Novantrone i srodnih lijekova (vidjeti Prilog I.)

Lijek Novantrone sadrži mitoksantron, sintetski antracenedion koji je antineoplastični agens koji djeluje citocidno kako na kultivirane ljudske stanice koje se brzo razmnožavaju tako i na one koje se ne razmnožavaju brzo, što ukazuje na djelovanje protiv neoplazma koje se brzo razmnožavaju i sporo rastućih neoplazma. Lijek Novantrone indiciran je u odraslih osoba za brojne maligne bolesti, uključujući za rak dojke, akutnu leukemiju i ne-Hodgkinov limfom. Primjenjuje se također za ublažavanje boli u bolesnika s rakom prostate u kombinaciji s kortikosteroidima, a njegova imunosupresivna i imunomodulatorna svojstva razlog su za njegovu primjenu u bolesnika s visokoaktivnom multiplom sklerozom. Lijek Novantrone i srodni lijekovi odobreni su za stavljanje u promet kao koncentrat od 2 mg/ml za pripremu otopine za intravensku infuziju u većini država članica Europske unije. U nekoliko država članica EU-a odobreni su i kao koncentrat od 2 mg/ml za pripremu otopine za ubrizgavanje injekcijom ili otopine za intrapleuralnu ili intraperitonealnu primjenu te kao koncentrat za pripremu otopine za primjenu injekcijom/infuzijom.

Zbog različitih odluka na nacionalnoj razini koje su donijele države članice u pogledu odobrenja za ovaj proizvod (i srodne lijekove) Europska je komisija obavijestila Europsku agenciju za lijekove o pokretanju službenog postupka upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uskladile razlike među nacionalnim odobrenjima u pogledu informacija o proizvodu, a s ciljem da te informacije budu usklađene na cijelom području EU-a.

Klinički aspekti

Dio 4.1. – Terapijske indikacije

Lijek Novantrone trenutačno je odobren za stavljanje u promet, u svim državama članicama, za tri glavne indikacije, pri čemu, međutim, u odobrenjima postoje razlike u njihovim opisima: liječenje metastatskog raka dojke, liječenje ne-Hodgkinova limfoma, liječenje akutne mijeloične leukemije (akutna nelimfocitna leukemija). Osim toga, lijek Novantrone u nekim je državama članicama u kojima je odobren za stavljanje u promet indiciran i za liječenje hepatoma/hepatocelularnog raka, ublažavanje boli u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na hormone (u kombinaciji s kortikosteroidima), smanjenje neurološke onesposobljenosti i kliničkih relapsa u bolesnika sa sekundarnom (kroničnom) progresivnom multiplom sklerozom, liječenje blastnih kriza u bolesnika s (kroničnom) mijeloičnom leukemijom i liječenje akutne limfocitne leukemije.

Liječenje metastatskog raka dojke

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je pregled rezultata ispitivanja mitoksantrona koji se primjenjivao kao monoterapijski agens ili u kombiniranim režimima u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke. CHMP je smatrao da je u tim ispitivanjima dokazana djelotvornost mitoksantrona. Uporaba mitoksantrona za liječenje raka dojke uključena je u postojeće bolničke upute. Predočena ispitivanja uglavnom su uključivala bolesnike s metastatskim rakom dojke i stoga se smatralo da je ta populacija bolesnika prihvatljiva za usklađenu indikaciju.

Liječenje ne-Hodgkinova limfoma (NHL)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je pregled rezultata ispitivanja mitoksantrona koji se primjenjivao kao monoterapijski agens ili u kombiniranim režimima za liječenje bolesnika iz određenih podskupina oboljelih od ne-Hodgkinova limfoma, bolesnika koji su prethodno već liječeni ili bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. U tim je ispitivanjima dokazana djelotvornost mitoksantrona, u kombiniranoj terapiji, u liječenju ne-Hodgkinova limfoma. Iako mitoksantron ne spada u najčešće primjenjivane kemoterapijske režime u bolesnika s ne-Hodgkinovim limfomom, CHMP je potvrdio da

može predstavljati alternativno rješenje za liječenje te je smatrao da je predloženi usklađeni opis prihvatljiv.

Liječenje akutne mijeloične leukemije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je pregled rezultata ispitivanja provedenih za ovu indikaciju, uključujući rezultate ispitivanja djelovanja mitoksantrona kao monoterapijskog agensa i rezultate velikih randomiziranih usporednih ispitivanja mitoksantrona u kombinaciji s drugim agensima i usporedbi s drugim režimima. U postojećim uputama za liječenje akutne mijeloične leukemije preporučuje se indukcijska terapija s režimima koji uključuju antraciklin (kao što je mitoksantron) koji se daje tri dana i citarabin koji se daje sedam dana. CHMP je razmotrio dokazane kliničke koristi mitoksantrona u odraslih te je preporučio uporabu naziva „akutna mijeloična leukemija“ umjesto naziva „akutna nelimfocitna leukemija“.

Indukcijsko liječenje blastnih kriza u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom za postizanje remisije (u kombiniranom režimu)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je pregled rezultata četiriju ispitivanja mitoksantrona koji se primjenjivao u kombinaciji s drugim citostatičkim agensima u liječenju blastnih kriza u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom. Unatoč ograničenim dokazima, CHMP je prepoznao da dodavanje mitoksantrona kombiniranim režimima u odabranim slučajevima te uz diskrecijska prava liječnika koji provodi liječenje može koristiti toj populaciji bolesnika i stoga je prihvatio indikaciju.

Ublažavanje boli u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (u kombinaciji s kortikosteroidima)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je rezultate nekoliko ispitivanja III. faze i jednog ispitivanja II. faze u kojima je istraživao učinak mitoksantrona u kombinaciji s kortikosteroidima na ublažavanje boli i ukupan vijek preživljavanja. Podaci ukazuju na utjecaj mitoksantrona, u kombinaciji s kortikosteroidima, na ublažavanje simptoma (npr. ublažavanje boli) bolesnika s uznapredovalim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (CRPC). Međutim, nisu zabilježene koristi u pogledu ukupnog vijeka preživljavanja ili drugih klinički bitnih krajnjih točaka. Prepoznato je da se trenutačno u kliničkoj praksi mitoksantron daje bolesnicima s rakom prostate rezistentnim na kastraciju radi ublažavanja simptoma bolesti nakon što se iscrpe sve ostale dostupne mogućnosti liječenja. Stoga je CHMP prihvatio predloženu indikaciju za liječenje raka prostate rezistentnog na kastraciju namijenjenu posebno za ublažavanje simptoma bolesti.

Ublažavanje simptoma primarnog hepatocelularnog raka koji se ne može kirurški odstraniti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je rezultate nekoliko ispitivanja II. faze i studije slučaja zabilježene u literaturi u okviru kojih je mitoksantron davan bolesnicima s hepatocelularnim rakom. CHMP je zaključio da su dostavljeni dokazi ograničeni. U većini ispitivanja nije se koristio usporedni lijek, a u slučajevima kada se koristio, uspostavilo se da je djelotvorniji. Nadalje, mitoksantron se ne preporučuje ni u jednim uputama za liječenje hepatocelularnog raka. CHMP je smatrao da trenutačno dostupni dokazi nisu dostatni da bi se odobrila primjena mitoksantrona u liječenju hepatocelularnog raka, što je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prihvatio i stoga povukao tu indikaciju iz predloženih usklađenih informacija o proizvodu.

Liječenje akutne limfocitne leukemije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio je rezultate jednog ispitivanja III. faze i rezultate nekoliko nekontroliranih ispitivanja II. faze indukcijske terapije te rezultate ispitivanja djelovanja mitoksantrona u kombiniranim režimima u bolesnika s akutnom limfocitnom leukemijom koja se ponovno pojavila ili koja ne reagira na lijekove (uključujući rezultate ispitivanja u djece). CHMP je bio mišljenja da su dostavljeni podaci, ukupno gledajući, nedostatni, a posebno s obzirom na veliku heterogenost među bolesnicima s akutnom leukemijom. Ta je indikacija trenutačno odobrena samo u

dvjema državama članicama, a u postojećim se uputama u kliničkoj praksi ne podržava primjena mitoksantrona u bolesnika s akutnom limfocitnom leukemijom. CHMP je u konačnici zaključio da ta indikacija nije prihvatljiva. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prihvatio je to mišljenje te je stoga povukao tu indikaciju iz predloženih usklađenih informacija o proizvodu.

Liječenje multiple skleroze (MS)

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predočio je pregled rezultata ispitivanja djelovanja mitoksantrona, uglavnom u bolesnika s relapsno-remitentnom i sekundarno progresivnom multiplom sklerozom. Predočena ispitivanja, premda provedena u ograničenom broju te u heterogenim populacijama, pokazala su da mitoksantron ima dosljedan učinak na ponovnu pojavu bolesti i onesposobljenost. Rezultati su ukazivali na postojanje učinka s obzirom na reakcije na dozu što je potkrepljujući dokaz biološke aktivnosti mitoksantrona u bolesnika s multiplom sklerozom. Uzimajući u obzir rizike od kardiotsičnosti i leukemije, CHMP je bio mišljenja da je primjenu mitoksantrona potrebno ograničiti na populaciju u kojoj koristi nadmašuju te ozbiljne rizike. CHMP je zatražio savjet Znanstvene savjetodavne skupine za neurologiju kako bi dobio uvid u trenutačnu kliničku primjenu mitoksantrona i jasno odredio populaciju bolesnika koja može imati koristi od ovakvog liječenja. Znanstvena savjetodavna skupina za neurologiju smatrala je da bi se mitoksantron mogao primjenjivati u liječenju upalne aktivne multiple skleroze s akumulacijom onesposobljenosti u slučaju kada nisu dostupni drugi oblici liječenja. CHMP je prihvatio savjet Znanstvene savjetodavne skupine i dogovorio radnu definiciju za indikaciju u usklađenim informacijama o proizvodu.

Dio 4.2. – Doziranje i način primjene

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet iznio je prijedlog preporuka o usklađenim dozama na osnovi doza ispitanih u kliničkim ispitivanjima i prijedlog opće preporuke o nadzoru nad bolesnicima koji boluju od raka radi utvrđivanja moguće kardiotsičnosti. Preporuke o usklađenom doziranju predložene su za metastatski rak dojke i ne-Hodgkinov limfom, uključujući i upute o smanjenju doza u slučaju primjene u kombinacijskoj terapiji te u slučaju mijelosupresije. Za akutnu mijeloičnu leukemiju, u preporukama o doziranju predloženo je da se mitoksantron primjenjuje kao monoterapijski agens u slučaju ponovne pojave bolesti te u kombinaciji za potrebe indukcijske i konsolidacijske terapije te terapije spašavanja. Zasebne preporuke o doziranju predložene su i za liječenje blastnih kriza i raka prostate. Zaključeno je da su te preporuke odgovarajuće.

Za multiplu sklerozu dogovoren je prilagodljiv raspored doziranja radi usklađivanja s rasporedima koji su se primjenjivali u kliničkim ispitivanjima i praksama u različitim državama članicama. Osim toga, zbog rizika od kardiotsičnosti koji ovisi o primljenim dozama, najveća dopuštena kumulativna doza za jedan životni vijek ograničena je na 72 mg/m². Iz istog je razloga posebno navedeno da se lijek Novantrone ne smije propisivati za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom koji su prethodno već liječeni tim lijekom. Upute o prilagodbi doza, na osnovi supresije koštane srži, zadržane su u usklađenom tekstu radi svođenja rizika od leukemije na najmanju moguću mjeru. Prihvaćene su i preporuke o općem smanjenju doza za druge ozbiljne toksičnosti, uključujući preporuke o prekidu liječenja u slučaju 4. kategorije toksičnosti prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predočio je da se u usklađenom tekstu zadrži samo primjena putem intravenske infuzije, što je prihvaćeno. Preporuka o razrjeđivanju i upute o odabiru vena te upozorenje o ekstrasvazaciji smatrane su prikladnima.

Dio 4.3. - Kontraindikacije

U usklađenom su tekstu zadržane standardne kontraindikacije u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari (uključujući sulfid, već naveden u nekim državama članicama). CHMP je smatrao da bi mitoksantron trebao biti kontraindiciran u dojilja jer je potencijalni humani teratogen. Osim toga, kako multipla skleroza nije bolest opasna po život, mitoksantron bi trebao biti kontraindiciran u liječenju trudnica s multiplom sklerozom.

Lijek Novantrone u nekim je državama članicama bio kontraindiciran za primjenu kao adjuvans u liječenju raka dojke s obzirom na mogući rizik od leukemije. Kako je riječ o usklađenoj indikaciji za liječenje metastatskog raka dojke, smatralo se da je upozorenje u dijelu 4.4. o malom riziku od leukemije i manjku podataka o djelotvornosti u adjuvantnom (pomoćnom) liječenju raka dojke dovoljno. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet iznio je i prijedlog o usklađivanju kontraindikacije za multiplu sklerozu u vezi s imunizacijom živim oslabljenim cjepivom. CHMP je bio mišljenja da ne postoje čvrste znanstvene osnove za takvu preporuku te da je bolje da informacije o rasporedu cijepjenja budu uključene u dijelove 4.4. i 4.5. u skladu s preporukama o uputama za kliničku praksu. Smatralo se također da su kontraindikacije protiv nepropisnih putova primjene zbog rizika od ekstravazacije i neke druge kontraindikacije utvrđene u nekoliko država članica prikladnije tekstovno oblikovane u drugim dijelovima informacija o proizvodu.

Dio 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uz prethodno opisana upozorenja, prihvaćena su i, uz manje izmjene, upozorenja u vezi s nepropisnim putom primjene, srčanim rizicima, rizikom od leukemije i preporukama o praćenju stanja koštane srži/hematološkom praćenju, smanjenim imunološkim odgovorom na infekciju, sekundarnom akutnom mijeloidnom leukemijom i mijelodisplastičnim sindromom. Kardiovaskularni rizici te rizik od leukemije smatrani su ključnim rizicima u određivanju omjera koristi i rizika u indikaciji za liječenje multiple skleroze te su detaljno razmotreni u postupku ocjenjivanja, kao i predložene mjere svođenja tih rizika na najmanju moguću mjeru. Osim toga, CMHP je zatražio savjet od Znanstvene savjetodavne skupine i Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije o potrebi za uvođenjem dodatnih mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru. Kako bi se ti rizici učinkovito sveli na najmanju moguću mjeru, CMHP je smatrao da je, uz provedbu procjene ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) prije davanja svake doze mitoksantrona u bolesnika s multiplom sklerozom, što je predložio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tu procjenu potrebno provoditi i na godišnjoj osnovi do najviše pet godina nakon završetka liječenja te da se ne smije premašivati najveća dopuštena kumulativna doza. Osim toga, potrebno je napraviti uvid u cjelokupnu krvnu sliku prije davanja svake doze mitoksantrona i 10 dana nakon svake doze. Bolesnike je potrebno savjetovati da zatraže medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova ili simptoma, uključujući i nakon pet godina od završetka liječenja. Osim toga, potrebno je odrediti omjer rizika i koristi mitoksantrona prije početka terapije zbog rizika od razvoja sekundarnih malignoma. Znanstvena savjetodavna skupina i Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije smatrali su da su te mjere prikladne te su dodatno razmotrili brojne druge potrebe i njihovu važnost za sigurnu uporabu proizvoda u bolesnika s multiplom sklerozom, smatrajući da je potrebno razviti edukativne materijale i provesti ispitivanje kako bi se osiguralo da se mjere provode. Te je mjere potrebno uključiti u plan upravljanja rizicima (RMP), pri čemu je potrebno posebno se usredotočiti na primjenu u bolesnika s multiplom sklerozom radi osiguravanja usklađenog minimalnog standarda upravljanja rizicima u državama članicama. CMHP je prihvatio savjet te je smatrao da uspostava plana upravljanja rizicima i razvoj edukativnih materijala trebaju biti uvjeti za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet s obzirom na njihovu važnost za sigurnu uporabu proizvoda te da je ispitivanje potrebno uključiti u plan upravljanja rizicima kao 3. kategoriju.

Naposljetku, smatralo se da su od važnosti upozorenja u vezi s mutageničkim potencijalom, potencijalom za obezbojenje mokraće i drugih tkiva, rizikom od sindroma lize tumora, preporukama o kontracepciji i rizikom od prolazne ili trajne amenoreje, koja postoje u nekim državama članicama. Nadalje, budući da mogući zbrojni rizici pri primjeni mitoksantrona u bolesnika s dugotrajnom izloženošću i drugim imunosupresivima nisu poznati, CHMP je bio mišljenja da je potrebno spomenuti da nije dokazana sigurnost i djelotvornost mitoksantrona u primjeni nakon drugih nedavno odobrenih terapija za liječenje multiple skleroze.

Dio 4.5. – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dokazana je većina postojećih navoda o interakcijama u državama članicama. Osim toga, CHMP je smatrao da je važno dodati informacije o povećanom riziku od tromboze ili krvarenja u slučaju istodobne

primjene s antagonistima vitamina K u bolesnika s tumorskom bolesti, što je opširno opisano u literaturi. Nadalje, Odbor je smatrao da je potrebno spomenuti interakciju s imunosupresivnim lijekovima. U nekim su državama članicama bile uključene dodatne informacije o nepostojanju interakcija ili farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama bez kliničke relevantnosti, a smatralo se da to nije bitno te da stoga ne treba biti uključeno u usklađene informacije o proizvodu.

Dio 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje

Informacije o izlučivanju mitoksantrona u majčino mlijeko i potrebi da se prekine s dojenjem prije početka liječenja bile su usklađene u državama članicama. Usklađene su informacije o ograničenjima u pogledu primjene mitoksantrona u trudnica, i to tako da odražavaju sve dostupne informacije. Usklađene su i bitne dostupne informacije o riziku od neplodnosti. Već postojećim informacijama o potrebi za kontracepcijom u žena dodane su informacije o potrebi za kontracepcijom u muškaraca. Te su informacije prilagođene u pogledu vremena poluraspada mitoksantrona i duljine razvojnog ciklusa gameta u muškaraca i žena.

Dio 4.7. – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da je zabilježeno da se u bolesnika liječenih mitoksantronom javljaju konfuzija i umor, CMHP je bio mišljenja da je, u skladu s uputama o sažetku opisa svojstava lijeka, potrebno spomenuti da liječenje mitoksantronom može blago utjecati na te sposobnosti.

Dio 4.8. – Nuspojave

Ovaj je dio restrukturiran sukladno uputama. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet napravio je ponovni izračun učestalosti sukladno uputama o sažetku opisa svojstava lijeka te je uključio pojedinosti o najvažnijim nuspojavama. Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da se raspravi pitanje važnosti uključivanja četiriju zabilježenih štetnih reakcija na lijek (ADR-ova) koje su navedene u informacijama o proizvodu drugih proizvoda koji sadrže mitoksantron. Na temelju pruženih podataka, od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da u tablicu s popisom štetnih reakcija na lijek zabilježenih u području onkologije uvrsti dizgeuziju. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet smatrao je da je važno uvrstiti sindrom lize tumora. CHMP je također smatrao da je u usklađenim informacijama o proizvodu potrebno uvrstiti bilješku iz tablice štetnih reakcija na lijek u bolesnika s multiplom sklerozom u kojoj se navodi da amenoreja može biti postojana u slučaju preuranjene menopauze te da se uzročna povezanost između slučajeva iznenadnih smrti i primjene mitoksantrona ne može sa sigurnošću utvrditi.

Dio 4.9. – Predoziranje

U ovom dijelu nisu postojale nikakve značajne razlike u nacionalnim sažecima opisa svojstava lijeka. Prihvaćen je prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji je uključivao slučajeve sa smrtnim ishodom zbog predoziranja, uz dodavanje vrsta zabilježenih toksičnosti i općih preporučenih mjera.

Dio 5. – Farmakološka svojstva

Prihvaćen je prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u pogledu ovog dijela, ali uz manje izmjene u skladu s ostatkom sažetka opisa svojstava lijeka i preoblikovanje informacija tako da su uzeti u obzir zahtjevi u pogledu pregleda kvalitete dokumentacije. Uklonjene su informacije od manje važnosti radi usredotočivanja na glavne informacije.

Ostali dijelovi u sažetku opisa svojstava lijeka

Ostali su dijelovi samo djelomično usklađeni jer se smatra da ih je potrebno prilagoditi na nacionalnoj razini.

Označivanje

Izmjene sažetka opisa svojstava lijeka dosljedno su se odražavale u označivanju, međutim sadržaj većine dijelova određivao se na nacionalnoj razini. Dodani su dijelovi koji se odnose na jedinstveni identifikator u skladu s trenutno važećim predloškom za pregled kvalitete dokumentacije (datira od veljače 2016.).

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio utvrđene razlike u pogledu indikacija, doziranja, kontraindikacija, posebnih upozorenja i mjera opreza pri uporabi te ostalih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka, naljepnica i uputa o lijeku za lijek Novantrone i srodne lijekove.
- Odbor je pregledao podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u korist predloženog usklađenja informacija o proizvodu, uključujući podatke o kliničkim ispitivanjima, otvorenim studijama, objavljenim studijama i pregledanim radovima te smjernicama temeljenim na dokazima i prihvaćenima konsenzusom. Osim toga, Odbor je razmotrio savjete Znanstvene savjetodavne skupine za neurologiju i Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije.
- Odbor se usuglasio oko usklađenja sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku.
- Odbor je smatrao da su potrebne dodatne mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru u obliku edukativnih materijala o primjeni lijeka Novantrone i srodnih lijekova u bolesnika s multiplom sklerozom. Te je mjere potrebno uključiti u plan upravljanja rizikom.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika lijeka Novantrone i srodnih lijekova i dalje povoljan, podložno dogovorenim uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrđenima u Prilogu IV. te uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o proizvodu i drugih mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru.

Slijedom toga, CHMP preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka Novantrone i srodnih lijekova u promet (vidjeti Prilog I.).