

II. Melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indokolása

Tudományos következtetések

A Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Novantrone mitoxantront, egy szintetikus antracéndion antineoplasztikus szert tartalmaz, amely sejtölő hatást fejt ki mind az osztódó, mind pedig a nem osztódó humán sejt kultúrákra, ami a gyorsan osztódó és lassan növekedő daganatok elleni aktivitásra utal. A Novantrone felnőtteknél számos rosszindulatú daganat esetén javallott, ideértve az emlőrákot, az akut leukémiát és a non-Hodgkin limfómát. A gyógyszer ezenfelül kortikoszteroidokkal együtt a fájdalom csillapítására alkalmazzák prosztatarák esetén, valamint immunszuppresszáns és immunmodulátor tulajdonságai képezik az alapját a mitoxantron magas aktivitású szklerózis multiplexnél történő alkalmazásának. A Novantrone és kapcsolódó nevek forgalomba hozatalát a legtöbb Európai Unió tagállamban 2 mg/ml intravénás alkalmazásra szolgáló oldatos infúzióhoz való koncentrátum formájában engedélyezték. Néhány uniós tagállamban 2 mg/ml oldatos injekcióhoz való, illetve intrapleurális vagy intraperitoneális alkalmazásra szolgáló oldathoz való koncentrátum, valamint oldatos injekcióhoz/infúzióhoz való koncentrátum formájában is engedélyezett.

A fent említett készítmény (és kapcsolódó nevek) engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett terméktájékoztatók közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

Klinikai szempontok

4.1 pont – Terápiás javallatok

Jelenleg három fő javallat engedélyezett minden olyan tagállamban, ahol a Novantrone forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, azonban eltérések találhatók a pontos szövegezésben: metasztatikus emlőrák kezelése, non-Hodgkin limfóma kezelése, akut mieloid leukémia (akut nem limfocitás leukémia) kezelése. Továbbá a hepatóma/hepatocelluláris karcinóma kezelése, fájdalomcsillapítás előrehaladott, hormonrezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknél (kortikoszteroidokkal együtt adva), a neurológiai rokkantság és a klinikai relapszusok csökkentése szekunder (krónikus) progresszív szklerózis multiplex esetén, a blasztos krízis kezelése (krónikus) mieloid leukémiában, valamint az akut limfocitás leukémia kezelése javallatok is szerepelnek egyes tagállamokban, ahol a Novantrone forgalomba hozatala engedélyezett.

Metasztatikus emlőrák kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére mitoxantronnal önmagában vagy kombinációs kezelésként végzett vizsgálatok áttekintését nyújtotta be. A CHMP úgy vélte, hogy igazolták a mitoxantron hatásosságát ezekben a vizsgálatokban. A mitoxantron alkalmazása az emlőrák kezelésére szerepel a jelenlegi kórházi irányelvekben. A bemutatott vizsgálatok többségében metasztatikus emlőrákban szenvedő betegeket foglaltak magukba, ezért ezt a betegpopulációt elfogadhatónak tartották a harmonizált javallat vonatkozásában.

Non-Hodgkin limfóma (NHL) kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja korábban kezelt vagy kezelésben még nem részesült, NHL-ben szenvedő betegek speciális alcsoportjainak kezelésére mitoxantronnal önmagában vagy kombinációs kezelésként végzett vizsgálatok áttekintését nyújtotta be. Ezek a vizsgálatok igazolták a mitoxantron hatásosságát kombinációs kezelés formájában az NHL kezelésében. Bár NHL esetén a mitoxantron nem a leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás kezelések egyike, a CMHP elismerte, hogy alternatív terápiais lehetőséget jelenthet, és a javasolt harmonizált szövegezést elfogadhatónak tartotta.

Akut mieloid leukémia kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezen javallat vonatkozásában végzett vizsgálatok áttekintését nyújtotta be, köztük monoterápiás vizsgálatokat és nagyméretű, randomizált, összehasonlító vizsgálatokat, amelyekben a mitoxantron más gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták és egyéb kezelésekkel hasonlították össze. Az AML jelenlegi kezelési irányelvei indukciós terápiát javasolnak 3 napig adott antraciklint (például mitoxantron) és 7 napig adott citarabint tartalmazó terápiával. A CHMP megvizsgálta a mitoxantron felnőtteknél mutatott klinikai előnyeit, és az akut nem limfocitás leukémia helyett inkább az akut mieloid leukémia kifejezés használatát javasolta.

Blasztos krízis remisszió indukciós kezelése krónikus mieloid leukémiában, kombinációs kezelésként

A forgalomba hozatali engedély jogosultja négy vizsgálatot nyújtott be, amelyekben a mitoxantron más citosztatikus szerekkel együtt alkalmazták a blasztos krízis kezelésére krónikus mieloid leukémiában. Bár a bizonyítékok szintje korlátozott, a CHMP felismerte, hogy válogatott esetekben és a kezelőorvos felelősségére a kombinációs kezelés mitoxantronnal történő kiegészítése előnyös lehet ezen betegpopuláció számára, és elfogadta a javallatot.

Fájdalomcsillapítás előrehaladott, kasztráció-rezisztens prosztatarákban szenvedő betegeknél, kortikoszteroidokkal kombinációban

A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos III. fázisú vizsgálatot és egy II. fázisú vizsgálatot nyújtott be, amelyek a kortikoszteroidokkal kombinált mitoxantron hatását tanulmányozták a fájdalomcsillapítás és a teljes túlélés vonatkozásában. Az adatok a kortikoszteroidokkal kombinált mitoxantron hatását jelzik az előrehaladott, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (CRPC) szenvedő betegek palliációjában (például fájdalomcsillapítás). Ugyanakkor nem számoltak be a teljes túlélésre vagy egyéb, klinikailag releváns végpontra kifejtett előnyös hatásról. Tudomásul vették, hogy jelenleg alkalmazzák a mitoxantron a klinikai gyakorlatban a CRPC-ben szenvedő betegeknél palliáció céljára az egyéb rendelkezésre álló terápiás lehetőségek kimerülését követően. Ezért a CHMP egyetértett a CRPC-ben javasolt, kifejezetten palliáció céljára szolgáló javallattal.

Palliáció nem rezekálható primer hepatocelluláris karcinóma esetén

A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos II. fázisú vizsgálatot és esettanulmányt nyújtott be a szakirodalomból, amelyekben a mitoxantron HCC-ben szenvedő betegeknek adták. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a benyújtott bizonyítékok szintje korlátozott. A vizsgálatok többségében nem használtak komparátort, illetve, ha használtak komparátort, az hatásosabbnak tűnt. Továbbá a mitoxantron nem szerepel a hepatocelluláris karcinóma egyetlen terápiás irányelvében sem. A CHMP a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok szintjét nem tartotta elégségesnek a mitoxantron hepatocelluláris karcinómánál történő alkalmazásának alátámasztásához, amit a forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadott, és ezért visszavonta ezt a javallatot a javasolt harmonizált terméktájékoztatóból.

Akut limfocitás leukémia kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja egy III. fázisú vizsgálatot és számos, nem kontrollált, II. fázisú vizsgálatot nyújtott be az indukciós kezelés vonatkozásában, valamint a mitoxantron kombinációban történő alkalmazására vonatkozó vizsgálatokat kiújult/refrakter ALL esetében (köztük egy gyermekekkel végzett vizsgálatot). A CHMP azon a véleményen volt, hogy a benyújtott bizonyítékok összességében elégtelenek voltak, különösen figyelembe véve az akut leukémiás betegek közötti, nagyfokú heterogenitást. Ez a javallat jelenleg csupán két tagállamban engedélyezett, és a jelenlegi klinikai gyakorlati irányelvek nem támasztják alá a mitoxantron alkalmazását ALL esetén. Összefoglalva, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a javallat nem elfogadható. A forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta ezt, és ezért visszavonta a javallatot a javasolt harmonizált terméktájékoztatóból.

A szklerózis multiplex (SM) kezelése

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a mitoxantronnal főként relapszáló-remittáló és szekunder progresszív szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatok áttekintését mutatta be. A bemutatott vizsgálatokban, bár azok korlátozott számúak voltak és heterogén populációkkal végezték azokat, a mitoxantron következetes hatást fejtett ki a relapszusokra és a rokkantságra. Az eredmények dózis-válasz hatásra utaltak, amely a mitoxantron biológiai aktivitásának alátámasztó bizonyítékát képezi szklerózis multiplexben. Figyelembe véve a kardiotoxicitás és a leukémia kockázatát, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a mitoxantron alkalmazását egy olyan populációra kell korlátozni, amelynél az előnyök meghaladják ezeket a komoly kockázatokat. A CHMP kikérte a neurológiai tudományos tanácsadó csoport tanácsát, hogy betekintést nyerjen a mitoxantron jelenlegi klinikai alkalmazásába, és világosan meghatározza azt a betegcsoportot, amelynek hasznára válhat a kezelés. A tudományos tanácsadó csoport úgy vélte, hogy a mitoxantront a rokkantság fokozódásával társuló, gyulladásszerűen aktív szklerózis multiplex kezelésében lehetne alkalmazni, amelynél más terápiás lehetőség nincs. A CHMP megfogadta a tudományos tanácsadó csoport tanácsát, és a harmonizált terméktájékoztatóban szereplő javallat vonatkozásában egy operatív meghatározásban állapodott meg.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a klinikai vizsgálatokban tanulmányozott dózisokon alapuló, harmonizált adagolási javaslatokat, valamint a daganatos betegek esetében a kardiotoxicitás monitorizálására vonatkozó, általános javaslatot terjesztett elő. Közös adagolási javaslatot ajánlottak a metasztatikus emlőrák és a non-Hodgkin limfóma esetében, ideértve a dóziscsökkentési útmutatást kombinációs kezelésként történő alkalmazás és mieloszuppresszió esetén. Akut mieloid leukémia esetében az adagolási javaslatokat relapszusok esetére monoterápiában, indukciós, stabilizáló és mentő terápia esetére pedig kombinációban tették. Külön adagolási javaslatokat indítványoztak a blasztos krízis és a prosztaták kezelésére is. Ezeket a javaslatokat megfelelőnek tartották.

Szklerózis multiplex esetében egy rugalmas adagolási rendszerben állapodtak meg, hogy megfeleljen a klinikai vizsgálatokban és az egyes tagállamokban a gyakorlatban alkalmazottaknak. Ezenfelül a kardiotoxicitás dóziszfüggő kockázata miatt a maximális élethosszig tartó kumulatív dózist 72 mg/m²-re korlátozták. Ezen okból is kifolyólag megszabták, hogy a Novantrone nem kezdhető meg a szklerózis multiplex kezelésére olyan betegeknél, akiket már kezelték a gyógyszerrel. A leukémia kockázatának minimalizálása érdekében a harmonizált szövegben megtartottak egy csontvelő-szuppresszió alapuló dózismódosítási iránymutatást. Az egyéb súlyos toxicitást illetően általános dóziscsökkentést is elfogadtak, ideértve a kezelés megszakítását a WHO 4-es fokozatú toxicitás esetében.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt javasolta, hogy csupán az intravénás infúzióban történő alkalmazást tartsák meg, amit elfogadtak. A hígítási ajánlást és a véna kiválasztását illető iránymutatást, valamint az extravazációval kapcsolatos figyelmeztetést megfelelőnek tartották.

4.3 pont – Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy a segédanyagok (köztük a szulfitek, ahogy néhány tagállamban azt megemlítik) valamelyikével szembeni túlérzékenység esetére vonatkozó standard ellenjavallatot megtartották a harmonizált szövegben. A CHMP úgy vélte, hogy a mitoxantron legyen ellenjavallt szoptató anyáknál, mivel a gyógyszer potenciális humán teratogén. Továbbá, mivel a szklerózis multiplex nem egy életveszélyes betegség, a mitoxantron legyen ellenjavallt a szklerózis multiplex kezelésében várandós nőknél.

Egyes tagállamokban a Novantrone ellenjavallt volt az emlőrák adjuváns kezelésekként történő alkalmazásra a leukémia lehetséges kockázatával összefüggésben. Mivel a harmonizált javallat a metasztatikus emlőrák kezelésére vonatkozik, a 4.4 pontban a leukémia kis kockázatáról és az emlőrák adjuváns kezelésével kapcsolatos hatásossági adatok szűkösségéről tájékoztató figyelmeztetést elégségesnek tartották. A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá javasolta az egyik tagállamban az élő, attenuált vakcinával történő oltásra vonatkozó ellenjavallat harmonizálását. A CHMP

azon a véleményen volt, hogy a tudományos alap ezen javaslatra gyenge volt, és hogy az oltási renddel kapcsolatos tájékoztatásnak inkább a 4.4 és 4.5 pontokban kell szerepelnie a klinikai gyakorlati irányelvek ajánlásaival összhangban. Úgy ítélték meg, hogy az alkalmazás helytelen módjaival kapcsolatos ellenjavallatokat, az extravazáció kockázata miatt, illetve a néhány tagállamban érvényben lévő egyéb ellenjavallatokat megfelelőbb módon kezeli a terméktájékoztató más pontjaiban szereplő szöveg.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A fent leírtakon túl az alkalmazás helytelen módjával, a kardiális kockázatokkal, a leukémia kockázatával és a csontvelő/hematológiai ellenőrzési ajánlásokkal, a fertőzésekre adott, csökkent immunválasszal, valamint a másodlagos AML és MDS jelentkezésével kapcsolatos figyelmeztetéseket néhány módosítás mellett elfogadhatónak tartották. A kardiovaszkuláris és leukémia kockázatokat kulcsfontosságúnak tekintették az előny-kockázat profil szempontjából szklerózis multiplex esetében, és részletesen felülvizsgálták azokat, valamint kockázatminimalizáló intézkedéseket javasoltak azok kezelésére. Ezenfelül a CHMP kikérte a tudományos tanácsadó csoport és a PRAC tanácsát a további kockázatminimalizáló intézkedések szükségességéről. Ezen kockázatok hatékony minimalizálása érdekében a CHMP úgy ítélte meg, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által tett javaslaton felül, amely szklerózis multiplexben minden egyes mitoxantron adag előtt az LVEF értékelésére vonatkozott, azt a kezelés befejezését követően akár 5 évig évente ellenőrizni kell, és a maximális kumulatív dózist nem szabad túllépni. Ezenfelül teljes vérkép-vizsgálatra van szükség minden egyes mitoxantron adag előtt és 10 nappal a beadás után. Fel kell hívni a betegek figyelmét arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha jelek vagy tünetek alakulnak ki, akár több mint öt évvel a kezelés befejezését követően. Továbbá a másodlagos rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata miatt a kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a mitoxantron kezelés előny-kockázat arányát. Ezeket az intézkedéseket a tudományos tanácsadó csoport és a PRAC megfelelőnek tartotta, és a számos előírás és azoknak a készítmény szklerózis multiplexben történő biztonságos alkalmazására vonatkozó fontossága fényében úgy vélték, hogy oktatási anyagot kell készíteni és egy vizsgálatot kell elvégezni annak biztosítására, hogy követik azokat. Ezeket bele kell foglalni a kockázatkezelési tervbe, különös hangsúlyt fektetve a szklerózis multiplexben történő alkalmazásra, hogy biztosítsák a kockázatok kezelésének következetes minimum standardját a tagállamok között. A CHMP megfogadta ezt a tanácsot, és úgy úgy vélte, hogy a készítmény biztonságos alkalmazását illetően a kockázatkezelési terv és az oktatási anyagok fontossága miatt, azokat a forgalomba hozatali engedély feltételeként kell megadni, a vizsgálatot pedig 3-as kategóriaként kell belefoglalni a kockázatkezelési tervbe.

Végül néhány tagállamban a mutagén potenciállal, a vizelet és egyéb szövetek lehetséges elszíneződésével, a tumor lízis szindróma kockázatával és a fogamzásgátlási ajánlásokkal, az átmeneti vagy tartós amenorrea kockázatával kapcsolatos figyelmeztetéseket relevánsnak tartották. Továbbá, mivel a mitoxantron lehetséges additív kockázata a hosszú távon egyéb immunsuppresszánsoknak is kitett betegeknél még nem ismertek, a CHMP azon a véleményen volt, hogy meg kell említeni, hogy a mitoxantron biztonságosságát és hatását nem igazolták az újabban engedélyezett, szklerózis multiplex elleni egyéb kezeléseket után.

4.5 pont - Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A tagállamokban a gyógyszer-kölcsönhatásokra vonatkozóan meglévő kijelentések többségét támogatták. Ezenfelül a CHMP relevánsnak tartotta hozzáírni a daganatos betegségek esetén az egyidejű K vitamin antagonistá szedésével társuló, fokozott trombotikus és vérzéses kockázatot, amelyet széles körben taglalnak a szakirodalomban. Továbbá úgy vélték, hogy meg kell említeni az immunsuppresszív szerekkel való kölcsönhatást. Egyes tagállamokban további információ szerepelt a gyógyszer-kölcsönhatások hiányára, illetve a klinikai relevancia nélküli, farmakokinetikai és farmakodinamiai gyógyszer-kölcsönhatásokra vonatkozóan, amelyet nem tartottak relevánsnak, hogy belefoglalják a harmonizált terméktájékoztatóba.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

A mitoxantron anyatejbe történő kiválasztásával és a kezelés megkezdése előtt a szoptatás felfüggesztésének szükségességével kapcsolatos tájékoztatás következetes volt a tagállamokban. Harmonizálták a mitoxantron várandós nőknél történő alkalmazására vonatkozó korlátozást, hogy az tükrözze a rendelkezésre álló információkat. Szintén harmonizálták a termékletlenség kockázatával kapcsolatosan rendelkezésre álló, releváns információkat. A férfiak fogamzásgátlásának szükségességével kapcsolatos információkkal egészítették ki a nőkre vonatkozóan már benne foglalt adatokat, és mindkettőt a mitoxantron féléletideje és a megfelelő gaméta ciklus időtartam alapján módosították férfiak és nők esetében.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A CHMP azon a véleményen volt, hogy az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatásnak megfelelően, mivel zavartságról és fáradtságról számoltak be a mitoxantron alkalmazásával kapcsolatosan, meg kell említeni, hogy a kezelés kisfokban befolyásolja azokat a képességeket.

4.8 pont – Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az iránymutatásoknak megfelelően átalakították ennek a pontnak a szerkezetét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás alapján újraszámolta a gyakoriságokat, és további részleteket adott meg a legfontosabb mellékhatásokról. Felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy fejtse ki négy gyógyszer-mellékhatás relevanciáját, amelyeket jelentettek és más mitoxantron tartalmú készítmények terméktájékoztatójában felsorolásra kerültek. A benyújtott adatok alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultját megkérték, hogy az onkológiában jelentett gyógyszer-mellékhatásokat felsoroló táblázatba illessze be az ízérzészavart. A forgalomba hozatali engedély jogosultja relevánsnak tartotta a tumor lízis szindróma felsorolását. A CHMP továbbá úgy vélte, hogy szklerózis multiplex esetén a gyógyszer-mellékhatások táblázatában azt a lábjegyzetet, amely azt írja le, hogy az amenorrea események megfelelhetnek korai menopauzának, illetve, hogy a hirtelen halálesetek és a mitoxantron alkalmazás közötti ok-okozati kapcsolat bizonytalan, benne kell hagyni a terméktájékoztatóban.

4.9 pont - Túladagolás

Ennél a pontnál nem voltak jelen lényeges eltérések a nemzeti alkalmazási előírásokban. Elfogadták a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, ideértve a túladagolás kapcsán jelentet haláleseteket is, kiegészítve azt a megfigyelt toxicitás típusokkal és általánosan javasolt teendővel.

5. pont - Farmakológiai tulajdonságok

Az alkalmazási előírás többi részével összhangban álló, minor módosításokkal és a QRD előírásokat figyelembe véve az információk átrendezésével elfogadták a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát ennél a pontnál. A kisebb relevanciájú információkat törölték, hogy a fontos információkra helyezték a hangsúlyt.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

Az egyéb pontokat csupán részben harmonizálták, mivel úgy vélték, hogy ezeket nemzeti szinten szükséges adaptálni.

Címkeszöveg

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg. A jelenlegi QRD sablonnak (2016. februári kiadás) megfelelően az egyedi azonosítóval kapcsolatos pontokkal egészítették ki.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Novantrone és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a javallatok, az ellenjavallatok, a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, valamint az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a terméktájékoztató javasolt harmonizációját alátámasztó adatokat, beleértve a klinikai vizsgálatokat, nyílt vizsgálatokat, publikált kutatásokat és beszámolókat, valamint bizonyítékokon alapuló és konszenzus útmutatásokat. Ezenfelül a bizottság mérlegelte a neurológiai tudományos tanácsadó csoport és a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság tanácsát.
- A bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációjával.
- A bizottság úgy vélte, hogy további kockázatminimalizáló intézkedések szükségesek szklerózis multiplex esetén a Novantrone és kapcsolódó nevek alkalmazására vonatkozó oktatási anyagok formájában. Ezeket bele kell foglalni a kockázatkezelési tervbe.

A fentiek tekintetében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Novantrone és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalomba hozatali engedélyek IV. mellékletben szereplő feltételei mellett, ha figyelembe veszik a terméktájékoztató módosításait és az egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A CHMP ennek következményeként az Novantrone és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélye feltételeit érintő módosításokat javasolt.