

## **II Pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

### **Novantrone un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi** (skatīt I pielikumu)

*Novantrone* satur mitoksantronu — sintētisku antracēndiona pretaudzēju līdzekli, kam ir citocidāla iedarbība uz proliferējošu un neproliferējošu cilvēka šūnu kultūru, kas pamato šī līdzekļa iedarbību pret strauji proliferējošām un lēni augošām audzēju šūnām. *Novantrone* indicētas vairāku jaundabīgu audzēju ārstēšanai pieaugušajiem, tai skaitā krūts vēža, akūtas leukēmijas un ne-Hodžkina limfomas gadījumā. Tās lieto arī sāpju mazināšanai prostatas vēža gadījumā kombinācijā ar kortikosteroīdiem, un to imūnsupresīvās un imūnmodulējošās īpašības pamamto mitoksantrona lietošanu ļoti aktīvas multiplās sklerozes gadījumā. Lielākajā daļā Eiropas Savienības (ES) dalībvalstu (DV) *Novantrone* un sinonīmisko nosaukumu zāles ir apstiprinātas laišānai tirgū 2 mg/ml koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai intravenozai lietošanai. Tāpat tās atļautas tirdzniecībai dažās ES dalībvalstīs 2 mg/ml koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai vai šķīduma intraperitoneālai vai intrapleirālai ievadīšanai un kā koncentrāts injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai.

Nemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par iepriekš minēto zāļu (un to sinonīmisko nosaukumu zāļu) reģistrāciju, Eiropas Komisija (EK) paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos (ZA) un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā ES.

### **Kliniskie aspekti**

#### **4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas**

Pašlaik visās dalībvalstīs, kurās *Novantrone* ir piešķirta reģistrācijas apliecība (RA), ir apstiprinātas trīs pamatindikācijas, tomēr tām pastāv atšķirības formulējumā: metastātiska krūts vēža ārstēšana, ne-Hodžkina limfomas ārstēšana, akūtas mieloleikozes (akūtas ne-limfocitāras leukēmijas) ārstēšana. Turklāt dažās dalībvalstīs, kurās *Novantrone* ir piešķirta RA, šīs zāles indicētas hepatomas/aknu šūnu karcinomas ārstēšanai, sāpju atvieglošanai pacientiem ar progresējošu, hormonu rezistentu prostatas vēzi (kombinācijā ar kortikosteroīdiem), neiroloģiskas izcelsmes traucējumu un klīnisko recidīvu skaita samazināšanai sekundāri (hroniskas) progresējošas multiplās sklerozes gadījumā, (hroniskas) mieloleikozes ārstēšanai blastu krīzes gadījumā un akūtas limfocitāras leukēmijas ārstēšanai.

#### Metastātiska krūts vēža ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pārskatu par pētījumiem, kas veikti ar mitoksantronu monoterapijā vai kombinētā terapijā pacientu ārstēšanai ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi. *CHMP* uzskatīja, ka mitoksantrona efektivitāte šajos pētījumos tika pierādīta. Mitoksantrona lietošana krūts vēža ārstēšanai ir iekļauta pašreizējās slimnīcu pamatnostādņēs. Uzrādītajos pētījumos pārsvarā tika iesaistīti pacienti ar metastātisku krūts vēzi, tāpēc komisija uzskatīja, ka saskaņotā indikācija šai pacientu grupai ir pieņemama.

#### Ne-Hodžkina limfomas (NHL) ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pārskatu par pētījumiem, kas veikti ar mitoksantronu monoterapijā vai kombinētā terapijā specifiskas apakšgrupas pacientu ārstēšanai ar NHL, kuros piedalās iepriekš ārstēti vai neārstēti pacienti. Šo pētījumu rezultāti pierāda mitoksantrona efektivitāti kombinētā terapijā NHL ārstēšanai. Lai gan mitoksantrons nav viena no biežāk lietotajām ķīmijterapijas shēmām pacientu ārstēšanā ar NHL, *CHMP* norādīja, ka tā varētu būt alternatīva terapija un uzskatīja ieteikto saskaņoto formulējumu par pieņemamu.

### Akūtas mieloleikozes ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pārskatu par pētījumiem saistībā ar šo indikāciju, tostarp monoterapijas pētījumu un liela apjoma randomizēto salīdzinošo pētījumu datus, kuros mitoksantrons tika lietots kombinācijā ar citiem līdzekļiem un salīdzināts ar citām terapiju shēmām. Pašreizējās pamatnostādņēs ieteiktā terapija akūtas mieloleikozes ārstēšanai ir sākumterapija kombinācijā ar shēmām, kurās iekļauts antraciklīns (piemēram, mitoksantrons), ko ievada 3 dienas, un citarabīns, ko ievada 7 dienas. CHMP uzskatīja, ka klīniskais ieguvums pieaugušo ārstēšanā ar mitoksantronu tika pierādīts un „akūtas ne-limfocitāras leikēmijas” vietā ieteica lietot terminu „akūta mieloleikoze”.

### Blastu krīzes remisija–sākumterapija hroniskas mieloleikozes gadījumā ar kombinētas terapijas shēmu

RAĪ uzrādīja četrus pētījumu rezultātus par mitoksantronu, lietojot kombinācijā ar citiem citostatiskiem līdzekļiem blastu krīzes ārstēšanai hroniskas mieloleikozes gadījumā. Lai gan uzrādīto pierādījumu dati bija ierobežoti, CHMP uzskatīja, ka atsevišķos gadījumos un pēc ārstējošā ārsta ieskatiem mitoksantrona pievienošana kombinētām terapiju shēmām šajā pacientu grupā varētu sniegt ieguvumu, un šo indikāciju akceptēja.

### Sāpes remdējoši līdzekļi pacientiem ar progresējošu, kastrāciju rezistentu prostatas vēzi kombinācijā ar kortikosteroīdiem

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku III fāzes un II fāzes pētījumu datus, kuros tika pētīta mitoksantrona ietekme kombinācijā ar kortikosteroīdiem uz sāpju mazināšanu un kopējo dzīvildzi. Dati apliecināja mitoksantrona efektivitāti kombinācijā ar kortikosteroīdiem sāpju mazināšanā pacientiem ar progresējošu, kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (CRPC). Tomēr netika ziņots par ieguvumiem uz kopējo dzīvildzi vai kādiem citiem klīniski nozīmīgiem galamērķiem. Pašlaik tiek atzīta mitoksantrona lietošana klīniskajā praksē pacientiem ar CRPC sāpju mazināšanai, kad citas ārstēšanas iespējas ir izsmeltas. Tāpēc CHMP piekrita ierosinātajai indikācijai CRPC ārstēšanā, kas īpaši indicēta sāpju mazināšanai.

### Paliatīvi līdzekļi nerezecējamam primārām aknu šūnu karcinomas gadījumā

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku II fāzes pētījumu un situāciju izpētes datus, par kuriem ziņots literatūrā, kur mitoksantrons tika ievadīts pacientiem ar HCC (aknu šūnu karcinomu). CHMP secināja, ka sniegto pierādījumu dati bija ierobežoti. Lielākajā daļā pētījumu netika izmantots neviens komparators, vai arī gadījumos, kad to izmantoja, tas izrādījās efektīvāks. Turklāt mitoksantrona lietošana netiek ieteikta nevienās vadlīnijās par aknu šūnu karcinomas ārstēšanu. CHMP uzskatīja, ka pašlaik pieejamie dati, kas pamatotu mitoksantrona lietošanu aknu šūnu karcinomas ārstēšanā, un kuros reģistrācijas apliecības īpašnieks akceptēja, nav pietiekami, tāpēc šo indikāciju no ierosinātās saskaņotās lietošanas instrukcijas atsauc.

### Akūtas limfocitāras leikozes ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku III fāzes pētījumu un vairāku nekontrolētu II fāzes pētījumu datus par sākumterapiju, kā arī pētījumus par mitoksantrona lietošanu kombinētā terapijā recidivējošas/refraktāras ALL (akūtas limfocitāras leikozes) gadījumā (tostarp datus par pētījumā iekļautajiem bērniem). CHMP uzskatīja, ka kopumā iesniegtie pierādījumi nebija pietiekami, jo īpaši ņemot vērā lielo atšķirību akūtas leikēmijas pacientu vidū. Šī indikācija pašlaik ir reģistrēta tikai divās dalībvalstīs un pašreizējās klīniskās prakses vadlīnijas neatbalsta mitoksantrona lietošanu ALL ārstēšanā. Līdz ar to CHMP secināja, ka indikāciju nevar akceptēt. To atzina arī reģistrācijas apliecības īpašnieks, kurš šo indikāciju no ierosinātās saskaņotās zāļu lietošanas instrukcijas atsauc.

## Multiplās sklerozes (MS) ārstēšana

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pētījumu pārskatu par mitoksantrona lietošanu galvenokārt pacientiem ar recidivējoši remitējošu un sekundāri progresējošu multiplo sklerozi. Lai gan uzrādīto pētījumu dati pacientu skaita un heterogēnas populācijas ziņā bija ierobežoti, mitoksantrona lietošana uzrādīja konsekventu ietekmi uz recidīvu rašanos un invaliditātes progresēšanu. Pētījumu rezultāti apliecināja devas un atbildes reakcijas efektivitāti, kas pamato mitoksantrona bioloģisko aktivitāti multiplās sklerozes ārstēšanā. Ņemot vērā ar kardiotoxicitāti un leukēmiju saistītos riskus, *CHMP* uzskatīja, ka mitoksantrona lietošana ir jāierobežo līdz minimumam, indicējot mitoksantronu pacientu grupai, kurā ieguvumi atsver šos nopietnos riskus. *CHMP* konsultējās ar tās Neiroloģijas zinātnisko padomdevēju grupu (*SAG*), lai gūtu izpratni par mitoksantrona pašreizējo klīnisko lietošanu un skaidri definētu pacientu grupu, kura var saņemt ieguvumus no šīs ārstēšanas. *SAG* norādīja, ka mitoksantronu varētu lietot akūtas iekaisīgas multiplās sklerozes ārstēšanai, kas saistīta ar invaliditātes akumulāciju, ja nav pieejama cita ārstēšanas iespēja. *CMHP* ņēma vērā *SAG* ieteikumu un vienojās saskaņotajā zāļu lietošanas instrukcijā norādīt indikācijai operacionālo definīciju.

### **4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids**

RAĪ ierosināja devām saskaņotus ieteikumus, pamatojoties uz datiem par devām no klīniskajiem pētījumiem un vispārējo ieteikumu novērot toksisko ietekmi uz sirdi vēža slimniekiem. Kopējie devu lietošanas ieteikumi tika ierosināti metastātiska krūts vēža un ne-Hodžkina limfomas gadījumā, tai skaitā ņemot vērā devas samazināšanas norādījumus lietošanai kombinētā terapijā un mielosupresijas gadījumā. Akūtas mieloleikozes ārstēšanā ierosināto devu ieteikumi bija zāļu lietošana monoterapijā slimības atkārtotās gadījumā un kombinācijā ar sākumterapiju, nostiprināšanas fāzes un glābšanas terapiju. Tāpat tika ierosināti atsevišķi devu ieteikumi blasta krīzes un prostatas vēža ārstēšanai. Šie ieteikumi tika uzskatīti par atbilstošiem.

Tika panākta vienošanās par elastīgu devu shēmu multiplās sklerozes ārstēšanai, kas atspoguļotu klīniskajos pētījumos un praksē izmantotās devas dažādās dalībvalstīs. Turklāt, sakarā ar kardiotoxicitātes risku, kas atkarīgs no devas, maksimālā kumulatīvā deva tika ierobežota līdz 72 mg/m<sup>2</sup>. Šī iemesla dēļ tika norādīts arī, ka *Novantrone* lietošanu nedrīkst uzsākt multiplās sklerozes ārstēšanas gadījumā pacientiem, kuri jau tika ārstēti ar šīm zālēm. Lai mazinātu leukēmijas risku, devas pielāgošanas shēma, pamatojoties uz kaulu smadzeņu funkcijas nomākumu, tika saglabāta saskaņotā tekstā. Tāpat tika akceptēta vispārējā devas samazināšana citas smagas toksicitātes gadījumā, norādot ieteikumu pārtraukt ārstēšanu 4. pakāpes (pēc PVO klasifikācijas) toksicitātes gadījumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saglabāt norādījumus tikai intravenozas infūzijas ievadīšanai, kas tika akceptēti. Ieteikumi par zāļu atšķaidīšanu un vadlīnijas par vēnu izvēli, kā arī brīdinājums par ekstravazāciju tika uzskatīti par atbilstošiem.

### **4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas**

Saskaņotajā tekstā tika saglabāta standarta kontrindikācija pastiprinātas jutības gadījumā pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām (ieskaitot sulfītu, kas jau minēts dažās dalībvalstīs). *CMHP* uzskatīja, ka mitoksantrona lietošana jākontrindicē mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, jo šo zāļu lietošanai ir potenciāla teratogēniska ietekme uz cilvēku. Tā kā multiplā skleroze nav dzīvībai bīstama slimība, mitoksantrona lietošana ir jākontrindicē multiplās sklerozes ārstēšanā grūtniecēm.

Dažās dalībvalstīs *Novantrone* lietošana tika kontrindicēta krūts vēža ārstēšanai adjuvantas terapijas gadījumā sakarā ar potenciālo leukēmijas risku. Tā kā saskaņotā indikācija ir norādīta metastātiska krūts vēža ārstēšanai, 4.4. apakšpunktā esošais brīdinājums par nelielu leukēmijas risku un efektivitātes datu trūkumu par vēža ārstēšanu adjuvantas terapijas gadījumā tika uzskatīts par pietiekamu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja saskaņot arī dalībvalstī esošo kontrindikāciju

attiecībā uz imunizāciju ar dzīvu novājinātu vakcīnu. *CHMP* uzskatīja, ka zinātniskais pamatojums šādam ieteikumam nav pietiekams, un informācija par vakcinācijas shēmu drīzāk ir jāiekļauj 4.4. un 4.5. apakšpunktā atbilstoši klīniskās prakses pamatnostādņu ieteikumiem. Tāpat tika norādīts, ka kontrindikācijas nepareiza ievadīšanas veida gadījumā sakarā ar ekstravazācijas risku un citas dažās dalībvalstīs esošās kontrindikācijas būtu jānorāda ar atbilstošu formulējumu citos zāļu lietošanas instrukcijas apakšpunktos.

#### **4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Papildus iepriekš norādītajam, arī brīdinājumi par nepareizu ievadīšanas veidu, sirdsdarbības traucējumu un leukēmijas risku, kā arī kaulu smadzeņu/hematoloģiskās uzraudzības ieteikumi, samazinātas imunoloģiskā atbildes reakcija uz infekciju un sekundāro AML un MDS (mielodisplastisko sindromu) tika uzskatīti par pieņemamiem ar nosacījumu, ja tiek iekļauti konkrēti grozījumi. Sirds un asinsvadu, kā arī leukēmijas riski tika uzskatīti par svarīgiem faktoriem, nosakot ieguvumu un riska attiecību multiplās sklerozes indikācijas gadījumā, un kopā ar to pārvaldīšanai ierosinātajiem riska mazināšanas pasākumiem tika sīki pārskatīti. Turklāt *CMHP* konsultējās ar *SAG* un *PRAC* par nepieciešamību ieviest papildu riska mazināšanas pasākumus. Lai līdz minimumam efektīvi samazinātu šos riskus, *CMHP* uzskatīja, ka papildus reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājumam izvērtēt *KKIF* pirms katras mitoksantrona devas ievadīšanas pacientiem ar multiplo sklerozi, pacienti ir jāuzrauga reizi gadā uz laiku līdz 5 gadiem pēc terapijas kursa beigām, un nav pieļaujama maksimālās kumulatīvas devas pārsniegšana. Turklāt pirms katras mitoksantrona devas ievadīšanas un 10 dienas pēc katras ievadīšanas jāveic pilna asins aina. Pacienti, kam attīstās pazīmes vai simptomi, jābrīdina par nepieciešamību meklēt medicīnisko palīdzību arī vairāk kā piecus gadus pēc ārstēšanas beigām. Turklāt, sakarā ar sekundārā ļaundabīgā audzēja attīstības risku, pirms terapijas uzsākšanas jānoskaidro mitoksantrona terapijas ieguvuma riska attiecība. *SAG* un *PRAC* šos pasākumus uzskatīja par atbilstošiem, un apsvēra vairāku papildu prasību ieviešanu un to nozīmi drošai zāļu lietošanai multiplās sklerozes ārstēšanā, kā arī izglītības materiālu izstrādi un pētījumu veikšanu, kas nodrošinātu šo prasību ievērošanu. Šos pasākumus ir jāiekļauj riska pārvaldības plānā (*RPP*), īpašu uzmanību vēršot zāļu lietošanai multiplās sklerozes ārstēšanā, lai tādējādi nodrošinātu konsekvētu minimālo risku pārvaldības standartu ievērošanu visās dalībvalstīs. *CMHP* ievēroja šo ieteikumu un uzskatīja, ka, ņemot vērā šo ieteikumu nozīmi drošai zāļu lietošanai, *RPP* un izglītojošo materiālu izstrāde ir jāuzliek dalībvalstij kā nosacījums, kas ir jāizpilda, savukārt *RPP* jāiekļauj pētījums kā 3. kategorija.

Visbeidzot, brīdinājumi attiecībā uz mutagenitātes potenciālu, urīna krāsošanās iespējamību un krāsas izmaiņām citos audos, audzēja sabrukšanas sindroma risku un kontracepcijas ieteikumiem, pārejošas vai pastāvīgas amenorejas risku, kas jau ir ieviesti dažās dalībvalstīs, tika uzskatīti par būtiskiem. Tā kā potenciālie papildu riski saistībā ar ilgstošu mitoksantrona lietošanu, kā arī citu imūnsupresantu lietošanu pacientiem nav zināma, *CHMP* uzskatīja, ka ir būtiski norādīt, ka mitoksantrona lietošanas drošums un efektivitāte nav pierādīta pēc nesen apstiprinātajiem multiplās sklerozes ārstēšanas veidiem ar citām zālēm.

#### **4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lielākā daļa esošo paziņojumu par mijiedarbību ar citām zālēm dalībvalstīs tika pamatoti. Turklāt *CHMP* uzskatīja, ka ir būtiski pievienot informāciju par palielinātu trombozes vai hemorāģijas risku, vienlaikus lietojot *K* vitamīna antagonistus pacientiem ar audzēju, kas ir plaši aprakstīts literatūrā. Tāpat tika secināts, ka ir jānorāda mijiedarbība ar imūnsupresantu līdzekļiem. Dažās dalībvalstīs ir iekļauta papildu informācija par mijiedarbības vai farmakokinētiskās un farmakodinamiskās mijiedarbības neesamību bez klīniskas nozīmes, kuru neuzskatīja par nepieciešamu iekļaut saskaņotajā zāļu lietošanas instrukcijā.

#### **4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Visās dalībvalstīs konsekventi tika atspoguļota informācija par mitoksantrona izdalīšanos mātes pienā un nepieciešamību pārtraukt barošanu ar krūti pirms ārstēšanas uzsākšanas. Lai atspoguļotu pieejamo informāciju, tika saskaņoti ierobežojumi attiecībā uz mitoksantrona lietošanu grūtniecēm. Tāpat tika saskaņota pieejamā informācija par neauglības risku. Informācijā par kontracepciju sievietēm tika pievienota informācija par kontracepcijas nepieciešamību vīriešiem, un abos gadījumos informācija tika pielāgota, ņemot vērā mitoksantrona iedarbības pusperiodu un attiecīgo dzimumšūnu ciklu ilgumu vīriešiem un sievietēm.

#### **4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

*CMHP* uzskatīja, ka saskaņā ar *ZA* vadlīnijām un ņemot vērā ziņojumus par apjukumu un nespēku, lietojot mitoksantronu, ir jāatzīmē, ka ārstēšanai ir neliela ietekme šo simptomu izraisīšanā.

#### **4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības**

Šis apakšpunkts ir pārstrukturēts atbilstoši vadlīnijām. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēlreiz aprēķināja nevēlamo blakusparādību biežumu saskaņā ar *ZA* vadlīnijām un iekļāva par svarīgākajām blakusparādībām nepieciešamās ziņas. Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts apspriest četru iekļauto *NBP*, kuras tika ziņotas un norādītas citu mitoksantronu saturošu zāļu aprakstā, būtiskumu. Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, reģistrācijas apliecības īpašniekam tika lūgts pievienot tabulā, kurā uzskaitītas onkoloģijā ziņotās *NBP*, disgeiziju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskatīja par būtisku norādīt audzēja sabrukšanas sindromu. Tāpat *CHMP* norādīja, ka multiplās sklerozes *NBP* tabulas zemsvītras piezīme, kas norāda, ka amenorejas epizodes var būt saistītas ar priekšlaicīgu menopauzi un ka cēloņsakarība starp pēkšņas nāves iestāšanās gadījumiem un mitoksantrona ievadīšanu nav skaidra, ir jānorāda saskaņotajā lietošanas instrukcijā.

#### **4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana**

Šajā apakšpunktā nav norādītas būtiskas atšķirības valsts līmenī apstiprinātajiem zāļu aprakstiem. Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums iekļaut ziņotos letālos gadījumus saistībā ar pārdozēšanu tika akceptēts ar nosacījumu, ka ir jānorāda novērotās toksicitātes veids un ieteikumi par vispārējo rīcību.

#### **5. apakšpunkts. Farmakoloģiskās īpašības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieka ierosinājums par šajā apakšpunktā iekļaujamo informāciju tika akceptēts ar nosacījumu, ka tiek veikti nelieli grozījumi atbilstoši zāļu aprakstā esošajai informācijai, un pārstrukturēta informācija, ņemot vērā *QRD* (dokumentu kvalitātes pārskatīšanas) prasības. Lai vērstu uzmanību svarīgākajai informācijai, tika svītrotas mazāk būtiska informācija.

#### **Citi zāļu apraksta apakšpunkti**

Citus apakšpunktus saskaņoja tikai daļēji, jo uzskatīja, ka tie ir pielāgojami valsts līmenī.

#### **Marķējums**

Zāļu aprakstos ieviestās izmaiņas konsekventi ieviesa marķējumā, tomēr lielāko daļu apakšpunktu aizpildīs valsts līmenī. Apakšpunkti, kas saistīti ar unikālo identifikatoru, tika pievienoti atbilstoši pašreizējai *QRD* veidnei (datēta 2016 gada februārī).

## Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārvērtēšanu;
- komiteja izskatīja *Novantrone* un sinonīmisko nosaukumu zāļu noteikto indikāciju, devu, kontraindikāciju, īpašo brīdinājumu un piesardzības pasākumu lietošanā, kā arī citu zāļu apraksta apakšpunktu, marķējuma un lietošanas instrukcijas noteiktās atšķirības;
- komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par ierosināto zāļu apraksta saskaņošanu, tostarp, klīniskos pētījumus, atklātos pētījumus, literatūras pētījumus un pārskatus, kā arī uz pierādījumiem balstītas un vienprātīgās vadlīnijas; turklāt komiteja izskatīja Neiroloģijas zinātniskās padomdevēju grupas un Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu;
- komiteja vienojās par zāļu apraksta, marķējuma tekstu un lietošanas instrukcijas saskaņošanu;
- komiteja uzskatīja, ka izglītojošajos materiālos iekļautie papildu riska mazināšanas pasākumi attiecībā uz *Novantrone* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanu multiplās sklerozes ārstēšanā bija nepieciešami. Tie ir jāiekļauj riska pārvaldības plānā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Komiteja secināja, ka *Novantrone* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietošanas ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva ar nosacījumu, ja tiek ieviesti saskaņotie nosacījumi attiecībā uz reģistrācijas apliecībām, kas norādīti IV pielikumā, un ņemti vērā zāļu lietošanas instrukcijā saskaņotie grozījumi un citi riska mazināšanas pasākumi.

Rezultātā CHMP ieteica *Novantrone* un sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecību nosacījumos veikt izmaiņas (skatīt I pielikumu).