

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Novantrone i nazw produktów związanych (zob. aneks I)

Produkt Novantrone zawiera mitoksantron, syntetyczny antracenodionowy środek przeciwnowotworowy, który wykazuje działanie komórkobójcze zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowli, co sugeruje aktywność wobec szybko proliferujących oraz wolno rosnących nowotworów. Produkt Novantrone jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w szeregu nowotworów, w tym w raku piersi, ostrej białaczce i chłoniaku nieziarnicznym. Lek ten stosuje się również w celu redukcji bólu w raku gruczołu krokowego w skojarzeniu z kortykosteroidami, a jego właściwości immunosupresyjne i immunomodulacyjne stanowią uzasadnienie dla stosowania mitoksantronu w stwardnieniu rozsianym o wysokiej aktywności. Produkt Novantrone i nazwy produktów związanych są dopuszczone do obrotu w postaci koncentratu o stężeniu 2 mg/ml do sporządzania roztworu do wlewu dożylnego w większości państw członkowskich (MS) Unii Europejskiej (UE). Jest również dopuszczony do obrotu w kilku państwach członkowskich UE w postaci koncentratu o stężeniu 2 mg/ml do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub roztworu do podawania doopłucnowego lub dootrzewnowego, a także w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/wlewu.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionych produktów (i nazw produktów związanych), Komisja Europejska powiadomiła Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Aspekty kliniczne

Punkt 4.1 – Wskazania do stosowania

Obecnie istnieją trzy główne wskazania, zatwierdzone we wszystkich państwach członkowskich, w których produkt Novantrone posiada dopuszczenie do obrotu (MA), jednak z rozbieżnościami w ich dokładnym brzmieniu: leczenie przerzutowego raka piersi, leczenie chłoniaka nieziarnicznego, leczenie ostrej białaczki szpikowej (ostrej białaczki nielimfocytowej). Ponadto w niektórych państwach członkowskich, w których preparat Novantrone posiada dopuszczenie do obrotu, istnieją wskazania dotyczące leczenia raka wątroby/wątrobowokomórkowego, łagodzenia bólu u pacjentów z zaawansowanym, hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego (w skojarzeniu z kortykosteroidami), redukcji niepełnosprawności neurologicznej i nawrotów klinicznych we wtórnie postępującej (przewlekłej) postaci stwardnienia rozsianego, leczenia przełomu blastycznego w (przewlekłej) białaczce szpikowej, a także leczenia ostrej białaczki limfocytowej.

Leczenie przerzutowego raka piersi

Podmiot odpowiedzialny przedłożył przegląd przeprowadzonych badań mitoksantronu stosowanego w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. CHMP uznał, że w badaniach tych wykazano skuteczność mitoksantronu. Zastosowanie mitoksantronu w leczeniu raka piersi jest uwzględnione w obecnych wytycznych dla szpitali. W przedstawionych badaniach uczestniczyli głównie pacjenci z przerzutowym rakiem piersi; w związku z tym populację tę uznano za akceptowalną dla zharmonizowanego wskazania.

Leczenie chłoniaka nieziarniczego (NHL)

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd przeprowadzonych badań mitoksantronu stosowanego w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego u pacjentów z określonymi podtypami NHL, wcześniej leczonych lub nieleczonych. Badania te wykazały skuteczność mitoksantronu w leczeniu skojarzonym NHL. Choć mitoksantron nie należy do najczęściej stosowanych schematów chemioterapii w NHL, CHMP uznał, że może on stanowić alternatywną opcję leczenia oraz uznał proponowane zharmonizowane brzmienie za akceptowalne.

Leczenie ostrej białaczki szpikowej

Podmiot odpowiedzialny przedłożył przegląd przeprowadzonych badań dotyczących tego wskazania, w tym dotyczących monoterapii i dużych, randomizowanych badań porównawczych, w których stosowano mitoksantron w skojarzeniu z innymi lekami oraz porównywano go z innymi schematami. Aktualne wytyczne dotyczące leczenia AML zalecają stosowanie terapii indukcyjnej w postaci schematów zawierających antracyklinę (taką jak mitoksantron) podawaną przez 3 dni oraz cytarabinę podawaną przez 7 dni. CHMP uznał korzyści kliniczne ze stosowania mitoksantronu wykazane u osób dorosłych oraz zalecił użycie określenia „ostra białaczka szpikowa” zamiast „ostra białaczka nielimfocytowa”.

Leczenie indukujące remisję przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej, w schemacie leczenia skojarzonego

Podmiot odpowiedzialny przedstawił cztery badania mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z innymi lekami cytostatycznymi w leczeniu przełomu blastycznego w przewlekłej białaczce szpikowej. Choć poziom dowodów jest ograniczony, CHMP uznał, że w wybranych przypadkach oraz według decyzji lekarza prowadzącego leczenie, dołączenie mitoksantronu do schematów leczenia skojarzonego może być korzystne w tej populacji pacjentów, i zaakceptował to wskazanie.

Redukowanie bólu u pacjentów z zaawansowanym, opornym na kastrację raku gruczołu krokowego, w skojarzeniu z kortykosteroidami

Podmiot odpowiedzialny przedstawił kilka badań fazy III oraz badanie fazy II, w których oceniano wpływ stosowania mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami na redukcję bólu oraz na całkowity czas przeżycia. Dane te wskazują na skuteczność mitoksantronu, stosowanego w skojarzeniu z kortykosteroidami, w leczeniu paliatywnym (np. w celu łagodzenia bólu) u pacjentów z zaawansowanym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC). Nie zaobserwowano jednak korzyści dotyczących całkowitego czasu przeżycia ani innych klinicznie istotnych punktów końcowych. Uznano, że mitoksantron jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z CRPC w celach paliatywnych po wyczerpaniu innych dostępnych opcji leczenia. Dlatego CHMP zgodził się proponowanym wskazaniem dotyczącym CRPC, odnoszącym się konkretnie do postępowania paliatywnego.

Leczenie paliatywne nieoperacyjnego pierwotnego raka wątrobowokomórkowego

Podmiot odpowiedzialny przedstawił kilka badań fazy II oraz przedstawionych w literaturze opisów przypadków, w których mitoksantron podawano pacjentom z HCC. CHMP uznał, że poziom przedstawionych dowodów jest ograniczony. W większości badań nie stosowano produktu porównawczego, a gdy stosowano produkt porównawczy, okazywały się on skuteczniejszy. Ponadto stosowanie mitoksantronu nie jest zalecane przez żadne wytyczne dla leczenia raka wątrobowokomórkowego. CHMP uznał, że poziom obecnie dostępnych dowodów jest niewystarczający do tego, aby zalecić stosowanie mitoksantronu w raku wątrobowokomórkowym, co zostało zaakceptowane przez podmiot odpowiedzialny, który wycofał to wskazanie z proponowanego zharmonizowanego dokumentu informacyjnego o produkcie.

Leczenie ostrej białaczki limfocytowej

Podmiot odpowiedzialny przedstawił badanie fazy III oraz kilka badań fazy II bez grup kontrolnych, dotyczące leczenia indukcyjnego, jak również badania oceniające stosowanie mitoksantronu w schematach leczenia skojarzonego w nawrotowej/opornej na leczenie ALL (włączając badanie przeprowadzone u dzieci). CMHP wyraził opinię, że ogólnie przedstawione dowody są niewystarczające, w szczególności w świetle dużej różnorodności wśród pacjentów z ostrą białaczką. Wskazanie to jest obecnie zatwierdzone jedynie w dwóch państwach członkowskich, a aktualne wytyczne dla praktyki klinicznej nie zalecają stosowania mitoksantronu w ALL. Podsumowując, CHMP uznał, że wskazanie to nie jest możliwe do zaakceptowania. Zostało to zaakceptowane przez podmiot odpowiedzialny, który w związku z tym wycofał je z proponowanego zharmonizowanego dokumentu informacji o produkcie.

Leczenie stwardnienia rozsianego (SM)

Podmiot odpowiedzialny przedstawił przegląd badań mitoksantronu, głównie z udziałem pacjentów z rzutowo-remisyjną i wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego. W przedstawionych badaniach, choć są one ograniczone pod względem liczby, a populacje ich uczestników są niejednorodne, wykazano spójny wpływ mitoksantronu na występowanie nawrotów, jak również na niepełnosprawność. Wyniki sugerują efekt zależny od dawki, co stanowi dowód potwierdzający aktywność biologiczną mitoksantronu w stwardnieniu rozsianym. Biorąc pod uwagę ryzyko kardiotoksyczności i białaczki, CHMP wyraził opinię, że stosowanie mitoksantronu nie powinno być ograniczone do populacji, w której korzyści przewyższają te poważne zagrożenia. CHMP zwrócił się o poradę do Naukowej Grupy Doradczej (SAG) w dziedzinie neurologii w celu uzyskania opinii na temat aktualnego stosowania klinicznego mitoksantronu, jak też wyraźnego zdefiniowania populacji pacjentów, którzy mogą odnosić korzyści z takiego leczenia. SAG uznała, że mitoksantron można stosować w leczeniu zapalnego aktywnego stwardnienia rozsianego związanego z kumulowaniem się niepełnosprawności, gdy nie są dostępne inne opcje leczenia. CMHP zaakceptował poradę SAG i zgodził się na operacyjną definicję dla tego wskazania w zharmonizowanym dokumencie informacji o produkcie.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicone zalecenia dotyczące dawkowania na podstawie dawek ocenianych w badaniach klinicznych, a także ogólne zalecenia dotyczące monitorowania kardiotoksyczności u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zaproponowano wspólne zalecenia dotyczące dawkowania w przerzutowym raku piersi oraz chłoniaku nieziarniczym, w tym wskazówki dotyczące redukcji dawek w leczeniu skojarzonym, a także w przypadku mielosupresji. W odniesieniu do ostrej białaczki szpikowej w zaleceniach dotyczących dawkowania zaproponowano stosowanie leku w monoterapii w leczeniu nawrotów oraz w schematach skojarzonych w leczeniu indukcyjnym, konsolidacyjnym i ratunkowym. Zaproponowano również osobne zalecenia dotyczące dawkowania w przełomie blastycznym oraz w raku gruczołu krokowego. Zalecenia te uznano za odpowiednie.

W stwardnieniu rozsianym uzgodniono elastyczny schemat dawkowania w celu odzwierciedlenia schematów stosowanych w badaniach klinicznych, jak też praktyki w różnych państwach członkowskich. Ponadto, ze względu na ryzyko zależnej od dawki kardiotoksyczności, maksymalną dawkę skumulowaną w okresie całego życia ograniczono do 72 mg/m². Również z tego powodu określono, że nie należy rozpoczynać leczenia preparatem Novantrone w leczeniu stwardnienia rozsianego u pacjentów, którzy otrzymywali już leczenie tym lekiem. W zharmonizowanym tekście zachowano wskazówki dotyczące modyfikowania dawek w zależności od supresji szpiku kostnego w celu zminimalizowania ryzyka białaczki. Zaakceptowano również ogólne obniżenie dawki w przypadku innych poważnych działań toksycznych, w tym zalecenie dotyczące przerwania leczenia w razie wystąpienia działań toksycznych stopnia 4 według WHO.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował, aby zachować tylko podawanie we wlewie dożylnym, co zostało zaakceptowane. Zalecenia w kwestii rozcieńczania oraz wskazówki dotyczące wyboru żył, jak również ostrzeżenie o ryzyku wynaczynienia, uznano za wystarczające.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

W zharmonizowanym tekście zachowano standardowe przeciwwskazanie w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (w tym siarczyn, jak już wspomniano w niektórych państwach członkowskich). CMHP uznał, że mitoksantron powinien być przeciwwskazany u matek karmiących piersią, ponieważ może on potencjalnie wykazywać działanie teratogenne u ludzi. Ponadto – ponieważ stwardnienie rozsiane nie jest chorobą zagrażającą życiu – mitoksantron powinien być przeciwwskazany w leczeniu stwardnienia rozsianego u kobiet w ciąży.

W niektórych państwach członkowskich produkt Novantrone był przeciwwskazany w leczeniu uzupełniającym raka piersi w związku z potencjalnym ryzykiem białaczki. Ponieważ zharmonizowane wskazanie dotyczy leczenia przerzutowego raka piersi, ostrzeżenie w punkcie 4.4 informujące o niewielkim ryzyku białaczki, a także o niewielkiej ilości dostępnych danych dotyczących leczenia uzupełniającego raka piersi uznano za wystarczające. Podmiot odpowiedzialny zaproponował także zharmonizowanie przeciwwskazania występującego w jednym z państw członkowskich, dotyczącego immunizacji z zastosowaniem szczepionek zawierających żywe, atenuowane mikroorganizmy. CHMP wyraził opinię, że podstawy naukowe dla tego zalecenia są słabe oraz że informacje dotyczące kalendarza szczepień powinny być zawarte raczej w punktach 4.4 i 4.5, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych dla praktyki klinicznej. W odniesieniu do przeciwwskazania dotyczącego niewłaściwej drogi podawania, ze względu na ryzyko wynaczynienia, a także innych przeciwwskazań występujących w kilku państwach członkowskich, również uznano, że bardziej właściwe będzie opisanie ich w innych punktach informacji o produkcie.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Oprócz kwestii opisanych powyżej, ostrzeżenia dotyczące niewłaściwej drogi podawania, zagrożeń dotyczących serca, ryzyka białaczki, a także zalecenia dotyczące monitorowania czynności szpiku kostnego/układu krwiotwórczego, osłabionej odpowiedzi immunologicznej w przypadku zakażeń, wtórnej AML oraz MDS, uznano za akceptowalne z pewnymi poprawkami. Zagrożenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego oraz białaczki uznano za mające kluczowe znaczenie dla stosunku korzyści do ryzyka we wskazaniu dotyczącym stwardnienia rozsianego i poddano je szczegółowej ocenie, jak też omówiono związane z nimi działania mające na celu minimalizację ryzyka. Ponadto CMHP zwrócił się o opinię SAG i PRAC w kwestii potrzeby zastosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. Aby skutecznie zminimalizować te zagrożenia, CMHP uznał, że oprócz propozycji podmiotu odpowiedzialnego, aby oceniać frakcję wyrzutową lewej komory (LVEF) przed podaniem każdej dawki mitoksantronu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, pacjentów tych należy także kontrolować co roku przez okres do 5 lat po zakończeniu leczenia, jak też nie należy przekraczać maksymalnej dawki skumulowanej. Ponadto przed podaniem każdej dawki mitoksantronu oraz 10 dni po podaniu każdej dawki należy wykonać badanie morfologii krwi pełnej. Pacjentów należy poinformować, że powinni zasięgnąć porady lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych w okresie pięciu lat po zakończeniu leczenia. Ponadto, ze względu na ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, przed rozpoczęciem leczenia mitoksantronem należy określić stosunek korzyści do ryzyka dla tego leczenia. Środki te zostały uznane za odpowiednie przez SAG oraz PRAC, który dodatkowo rozważył liczne wymagania oraz ich znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu w stwardnieniu rozsianym oraz uznał, że należy opracować materiały edukacyjne, jak też przeprowadzić badanie w celu upewnienia się, czy zalecenia są przestrzegane. Działania te powinny zostać zawarte w planie zarządzania ryzykiem (RMP), ze szczególnym naciskiem na stosowanie w stwardnieniu rozsianym w celu zapewnienia spójnego minimalnego standardu postępowania w kontekście zagrożeń związanych

z SM. CMHP przychylił się do tego zalecenia i uznał, że ze względu na ich znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu, RMP i materiały edukacyjne powinny zostać narzucone jako warunek udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, natomiast badanie powinno zostać uwzględnione w RPM jako kategoria 3.

Wreszcie uznano za odpowiednie występujące w niektórych państwach członkowskich ostrzeżenia dotyczące możliwości działań mutagennych, potencjalnego przebarwienia moczu oraz innych tkanek, ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza oraz zaleceń dotyczących stosowania antykoncepcji, a także ryzyka przejściowego lub trwałego braku miesiączki. Ponadto, ponieważ potencjalne addytywne zagrożenia dotyczące stosowania mitoksantronu u pacjentów w przypadku długotrwałej ekspozycji również na inne leki immunosupresyjne nie są znane, CHMP wyraził opinię, że należy wspomnieć, iż nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności mitoksantronu po stosowaniu innych, niedawno zatwierdzonych leków przeznaczonych do leczenia stwardnienia rozsianego.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Większość istniejących informacji dotyczących interakcji we wskazaniu dotyczącym SM uznano za właściwe. Ponadto CHMP uznał, że wskazane byłoby dodanie informacji na temat zwiększonego ryzyka zakrzepicy lub krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K u pacjentów z chorobą nowotworową, szeroko opisywanego w literaturze. Uznano także, że należy wspomnieć o interakcji z lekami immunosupresyjnymi. W niektórych państwach członkowskich dołączono dodatkowe informacje dotyczące niewystępowania interakcji bądź interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, które nie mają znaczenia klinicznego; nie uznano za konieczne włączanie tych informacji do zharmonizowanego dokumentu informacji o produkcie.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Informacje na temat wydalania mitoksantronu w mleku matki oraz konieczności przerwania karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia były stale odzwierciedlane w państwach członkowskich. Ograniczenia dotyczące stosowania mitoksantronu u kobiet w ciąży zharmonizowano w celu odzwierciedlenia dostępnych informacji. Zharmonizowano również dostępne istotne informacje na temat zagrożeń związanych z niepłodnością. Informacje dotyczące konieczności stosowania antykoncepcji przez mężczyzn dodano do już zamieszczonych informacji dotyczących kobiet i w obu przypadkach zmodyfikowano te informacje z uwzględnieniem okresu półtrwania mitoksantronu oraz odpowiedniej długości cyklu rozrodczego u mężczyzn oraz u kobiet.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

CMHP wyraził opinię, że zgodnie z wytycznymi zawartymi w ChPL, ponieważ po zastosowaniu mitoksantronu opisywano stan splątania oraz uczucie zmęczenia, należy wspomnieć o tym, że leczenie może mieć niewielki wpływ na sprawność psychofizyczną.

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Strukturę tego rozdziału zmodyfikowano zgodnie z wytycznymi. Podmiot odpowiedzialny przeliczył częstość występowania zgodnie z wytycznymi w sprawie ChPL i dołączył szczegółowe informacje na temat najważniejszych działań niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny poproszono o omówienie znaczenia dołączenia czterech działań niepożądanych (ADR), które zostały zgłoszone i są wymienione w informacjach o produkcie dotyczących innych preparatów zawierających mitoksantron. Na podstawie przedstawionych danych podmiot odpowiedzialny poproszono o dodanie zaburzeń smaku do tabeli działań niepożądanych zaobserwowanych u pacjentów onkologicznych. Podmiot odpowiedzialny uznał za wskazane wymienienie zespołu rozpadu nowotworu. CHMP uznał także, że w tabeli działań niepożądanych występujących w kontekście stwardnienia rozsianego przypis określający, że zdarzenia o charakterze braku miesiączki mogą odpowiadać przedwczesnej menopauzie oraz że związek

przyczynowy pomiędzy przyczynami nagłego zgonu i podawaniem mitoksantronu jest niejasny, należy pozostawić w zharmonizowanym dokumencie informacji o produkcie.

Punkt 4.9 — Przedawkowanie

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy krajowymi ChPL w tym punkcie. Propozycja podmiotu odpowiedzialnego dotycząca zaobserwowanych śmiertelnych przypadków po przedawkowaniu została zaakceptowana z dodaniem typów zaobserwowanych działań toksycznych oraz ogólnie zalecanych działań.

Punkt 5 — Właściwości farmakologiczne

Propozycja podmiotu odpowiedzialnego dotycząca tego punktu została zaakceptowana z niewielkimi poprawkami w celu utrzymania zgodności z pozostałymi częściami ChPL oraz ze zmianą kolejności przedstawionych informacji w celu uwzględnienia wymagań dotyczących QRD. Informacje o mniejszym znaczeniu usunięto w celu skoncentrowania się na najważniejszych informacjach.

Pozostałe punkty ChPL

Pozostałe punkty zharmonizowano jedynie częściowo, gdyż uznano, że należy je dostosować na szczeblu krajowym.

Oznakowanie opakowań

Zmiany wdrożone w ChPL zostały odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym. Dodano punkty związane z unikatowym numerem identyfikacyjnym, zgodnie z aktualnym szablonem QRD (z lutego 2016 r.).

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności w informacji o produkcie dla produktu Novantrone i nazw produktów związanych w odniesieniu do punktów dotyczących wskazań, dawkowania, przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, a także pozostałych punktów ChPL, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta.
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie proponowanego ujednoczenia informacji o produkcie, w tym danych z badań klinicznych, badań otwartych, badań i przeglądów piśmiennictwa oraz jednolitych wytycznych opartych na dowodach naukowych. Ponadto Komitet przychylił się do porad Naukowej Grupy Doradczej ds. Neurologii oraz Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii.
- Komitet uzgodnił harmonizację charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta.
- Komitet uznał, że konieczne są dodatkowe środki mające na celu minimalizację ryzyka w postaci materiałów edukacyjnych dotyczących stosowania produktu Novantrone i nazw produktów związanych w stwardnieniu rozsianym. Powinny one zostać włączone do planu zarządzania ryzykiem.

W związku z powyższym Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Novantrone i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, zgodnie z ustalonym warunkiem dla pozwoleń na dopuszczenie do obrotu ustalonym w aneksie IV, a także z uwzględnieniem uzgodnionych poprawek w informacji o produkcie, jak też innych środków mających na celu minimalizację ryzyka.

W związku z powyższym CHMP zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Novantrone i nazw produktów związanych (zob. aneks I).