

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ei-interventionaalisen PASS-tutkimuksen loppuraportista koskien lääkevalmisteita, jotka sisältävät laskimoon annettavaa aprotiniinia ja PASS-loppuraportin perusteella, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija toimitti 08.01.2021 päivätyn ja 31.5.2021 päivitetyn lopullisen tutkimusraportin version 1.0, joka koski aprotiniinin myyntiluvan edellytyksenä asetettua luokan 1 ei-interventionaalista PASS-tutkimusta. Pohjoismainen aprotiniinipotilasrekisteri (Nordic Aprotinin Patient Registry, NAPaR) on ei-interventionaalinen monikeskustutkimus, johon liittyy aktiivinen seuranta potilasalustusrekisterin avulla ja jonka tarkoituksena on muun muassa mitata aprotiniinin käyttöön liittyvien turvallisuustulosten esiintyvyyttä todellisessa elämässä.

NAPaR-tulokset ovat pääosin aprotiniinin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia, kun sitä käytetään hyväksytyssä käyttöaiheessa, ja valmistetietoihin ehdotetaan päivityksiä näiden tulosten pohjalta. Huolimatta rajoitetusta jakelusta rekisterissä havaittu runsas off-label-käyttö (75 % aprotiniinin käytöstä muissa toimenpiteissä kuin iCABG:ssä ja 70 % käytöstä alhaisen tai kohtalaisen verenvuotoriskin yhteydessä) on kuitenkin huolestuttavaa. Tiedon puute (koettu lääketieteellinen tarve suuririskisillä sydänleikkauspotilailla tai potilailla, joille tehdään monimutkaisia suuririskisiä leikkauksia) on esitetty mahdolliseksi selitykseksi sille, miksi valmistetietoja ei ole noudatettu.

Kun otetaan huomioon aprotiniinin laajamittaisen, käyttötarkoituksen ulkopuolisen käytön aiheuttamat huolenaiheet, PRAC:n raportoiija katsoo, että on tarpeen minimoida riski ja tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisille, että aprotiniinin hyöty-haittasapainoa ei ole vahvistettu missään muussa kuin hyväksytyssä käyttöaiheessa. On jaettava koulutusmateriaalia, joka sisältää keskeiset tiedot aprotiniinin käyttöön liittyvistä riskeistä sekä epävarmuudesta koskien aprotiniinin roolia kuolleisuuden ja vakavan verenvuodon riskeissä off-label-käytössä. Koulutusmateriaalin tarkoituksena on varmistaa, että aprotiniinin määrääminen tapahtuu hyväksytyyn käyttöaiheen mukaisesti. Koulutusmateriaaliin ehdotetaan liitettäväksi saatekirje, mutta siitä on sovittava kansallisten virastojen kanssa. Riskienminimointimateriaalin tehokkuuden arviointi on sisällytettävä RMP-päivitykseen, ja tuloksia on käsiteltävä PSUR-raporteissa.

Näin ollen PRAC:n raportoiija katsoi PASS-loppututkimusraporttia koskevien käytettävissä olevien tietojen perusteella, että tarvitaan päivitetty koulutusohjelma, jonka tavoitteena on vähentää laskimonsisäisen aprotiniinin off-label-käyttöä ja valistaa terveydenhuollon ammattilaisia sen keskeisistä riskeistä ja siitä, miten riittävä antikoagulaatio voidaan varmistaa sen käytön aikana. Riskienhallintasuunnitelman päivittäminen on perusteltua. Valmistetietojen päivittämistä suositellaan.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Laskimonsisäisesti annettavaa aprotiniinia vaikuttavana aineena sisältäviä lääkevalmisteita koskevien tutkimusten tulosten tieteellisten päätelmien ja PASS-loppuraportin perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän PASS-loppuraportin piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on **yliviivattu**)

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus:

Asianmukaista aprotiniinispesifistä IgG-vasta-ainetestiä voidaan harkita, **jos se on käytettävissä** ennen aprotiniinin antamista (ks. kohta 4.3).

...

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Antikoagulaation laboratorioseuranta sydänkeuhkokoneen käytön aikana

Aprotiniini ei vähennä hepariinin tarvetta, ja riittävä antikoagulaatio hepariinilla on turvattava aprotiniinihoidon aikana. Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla odotetaan ilmenevän osittaisen tromboplastiiniajan (PTT) ja seliitillä aktivoitujen hyttymisaajan (seliitti-ACT) nousua leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeisinä tunteina. Siksi osittainen tromboplastiiniaika (PTT) ei sovellu hepariinilla aikaansaadun antikoagulaation monitorointiin. Potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta aprotiniinihoidon yhteydessä, suositellaan riittävän antikoagulaation ylläpitämiseen jotakin seuraavasta kolmesta menetelmästä:

aktivoitu hyttymisaika (ACT), hepariinin vakioannos tai hepariinin titraaminen (ks. jäljempänä). Jos riittävän antikoagulaation ylläpidossa käytetään aktivoitua hyttymisaikaa (ACT), aprotiniinin yhteydessä ACT:n minimiarvoksi suositellaan 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, ja 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia, hemodiluutiosta ja hypotermiasta huolimatta.

Lisäksi on huomioitava käytössä ekstrakorporeaalisen kierron aikana

Aprotiniinia saavilla potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta, on riittävä antikoagulaatiovaikutus turvattava jollain seuraavista tavoista:

- Aktivoitu hyttymisaika, ACT
ACT-testi ei ole standardoitu hyttymisaikatesti, ja aprotiniinin läsnäolo vaikuttaa eri ACT-testeihin eri tavalla. Lisäksi testitulokseen vaikuttavat erilaiset laimenemistekijät ja sydänkeuhkokoneen käytön aikainen lämpötila. Kokemus on osoittanut, että aprotiniini ei lisää testissä saatua aktivoitua hyttymisaikaa yhtä paljon, jos pinta-aktiivisena aineena käytetään kaoliinia, kuin jos pinta-aktiivisena aineena käytetään seliittiä. Vaikka standardoitua menettelytapaa ei ole aprotiniinihoidon aikana, ACT:n minimiarvoksi suositellaan 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, ja 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia, hemodiluutiosta ja hypotermiasta huolimatta. Keskustele ACT-testin valmistajan kanssa testitulosten tulkinnasta aprotiniinin yhteydessä.
- Hepariinin vakioannosten käyttö
Ennen kannulaatiota annetun ja sydänkeuhkokoneen esitäytönesteeseen lisätyn vakiomääräisen hepariinin aloitusannoksen pitää olla yhteensä ainakin 350 IU/kg. Lisäksi leikkauksen aikana hepariinia annetaan määräväleihin lisää potilaan painon ja sydänkeuhkokoneen käyttöajan mukaan.
- Hepariinitason määrittäminen
Aprotiniini ei vaikuta protamiinilla titraamalla suoritettujen hepariinitason määrittämiseen. Hepariinitason määrittäminen protamiinititrauksella on tehtävä ennen aprotiniinin antoa, jotta saataisiin selville tarvittava hepariinin aloitusannos. Leikkauksen aikana annetaan lisää hepariinia protamiinititraustulosten perusteella. Sydänkeuhkokoneen käytön aikana hepariinitaso ei saa laskea alle 2,7 yksikön/ml (2,0 mg/kg) tai alle sen hepariinitason, joka määritettiin ennen aprotiniinin antoa hepariinin annosvastetestin avulla.

Partiaallinen tromboplastiiniaika (PTT) ja aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (APTT) ovat samankaltaisia ja muuttuvat mittaamattomiksi suurilla hepariiniannoksilla. Siksi APTT- ja PTT-arvoja ei pidä käyttää hepariinilla tapahtuvan antikoagulaation seurantaan potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta.

Potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta aprotiniinihoidon yhteydessä, suositellaan riittävän antikoagulaation ylläpitämiseen yhtä seuraavista menetelmistä:

- 1. Yksilöllistä hepariini- ja protamiinihoitoa on harkittava leikkauksen jälkeisten hyytymishäiriöiden ja verenvuotokomplikaatioiden vähentämiseksi sydänkirurgiassa, jossa käytetään sydänkeuhkokonetta. Yksilöllinen hepariinihoito tai annoksen sovittaminen perustuu tietokonepohjaisiin hepariinin annostelujärjestelmiin, anti-Xa-mittauksiin tai veren hepariinimittauksiin aktivoitujen hyytymisaajan (ACT) lisäksi. Aprotiniini ei vaikuta anti-Xa-mittauksiin ja veren hepariinimittauksiin, ja ne on tehtävä testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.**
- 2. Koska yksilöllisiä hepariinin annosteluohjelmia ei ole, on suositeltavaa, että ACT-testit tehdään säännöllisin väliajoin laitoksen protokollien mukaisesti ja hepariiniannokset on annettava sen mukaisesti. Tarvittava ACT-tavoitetaso riippuu käytetystä aktivaattoryypistä ja laitteistosta. Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla on odotettavissa kaoliini- ja seliitti-ACT:n kohoamista leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeisinä tunteina. Aprotiniinia saavilla potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta, ACT:n minimiarvoksi suositellaan vähintään 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, tai 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia antikoagulaation ylläpitämiseksi hemodiluution ja hypotermian vaikutuksista riippumatta. ACT-testit, joissa käytetään aktivaattoreiden sekoitusta, on tehtävä testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.**

Protamiinin hallinta

Koska aprotiniini ei vaikuta protamiinitestiin, aprotiniinilla hoidetuilla potilailla on sydänkeuhkokoneen käytön päätyttyä **hepariinin neutralointi protamiinilla** hepariinin neutralointiin käytettävä protamiiniannos joko mitoitettava annetun hepariinimäärän mukaan tai määritettävä protamiinin titrausmenetelmällä **suoritettava testin valmistajan ohjeiden mukaisesti.**

Tärkeää: Aprotiniini ei vähennä hepariinin tarvetta.

...

Munuaisten vajaatoiminta

Viimeaikaisten **Aikaisempien** havainnoivien tutkimusten tulokset osoittavat, että aprotiniini saattaa laukaista munuaisten vajaatoiminnan etenkin potilailla, joilla on jo aiemmin ilmennyt munuaisten vajaatoimintaa. Sepelvaltimon ohitusleikkauksessa (CABG) olleilla potilailla tehtyjen kaikkien lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyyseissä seerumin kreatiniiniarvojen havaittiin nousseen aprotiniinihoitoa saaneilla potilailla > 0,5 mg/dl lähtöarvoja suuremmaksi (ks. kohta 5.1). Sen vuoksi riskejä ja hyötyjä kehoitetaan punnitsemaan tarkoin ennen kuin aprotiniinia annetaan potilaille, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai joilla on sen riskitekijöitä (kuten samanaikainen aminoglykosidihoido).

Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla, joille käytetään sydänkeuhkokonetta ja joilla on syvä hypoterminen verenkierron pysäytys rinta-aortan leikkauksen aikana, on raportoitu munuaisten vajaatoiminnan ja kuolleisuuden lisääntymistä ikävakiotuihin historiallisiin kontroleihin verrattuna. Riittävä antikoagulaatiovaikutus hepariinilla on varmistettava (ks. myös edellä).

Sen vuoksi riskejä ja hyötyjä kehoitetaan punnitsemaan tarkoin ennen kuin aprotiniinia annetaan potilaille, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai joilla on sen riskitekijöitä (kuten samanaikainen aminoglykosidihoito).

Kuolleisuus

Satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatuja kuolleisuutta koskevia tietoja on kohdassa 5.1.

...

Fergussonin kollegoineen vuonna 2008 julkaisemassa raportissa analysoitiin satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)) tietoja, ja siinä raportoitiin suurempi kuolleisuusluku aprotiniinilla hoidetuilla potilailla verrattuna traneksaamihapolla tai aminokapronihapolla hoidettuihin potilaisiin.

...

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmiste estää annoksesta riippuen trombolyyttisten aineiden, kuten streptokinaasin, urokinaasin ja alteplaasin (r-tPA), vaikutusta. **Eryistä huomiota on kiinnitettävä hyytymiseen potilailla, jotka saavat aktiivisia trombolyyttisiä aineita, joiden tiedetään olevan aprotiniinin kohdeaineita.**

Aprotiniini voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti jos potilailla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. **Lääkkeet, jotka ovat voimakkaasti nefrotoksisia (kuten Aminoglykosidit ja reniini-angiotensiini-aldosteroni -järjestelmän estäjät)** ovat munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä. **Munuaisten turvallisuuteen on kiinnitettävä erityistä huomiota, kun potilaita altistetaan sekä aprotiniinille että muille lääkkeille, jotka voivat aiheuttaa munuaisten toimintahäiriöitä.**

...

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Aprotiniinin turvallisuutta on arvioitu yli neljässä kymmenessä viidessä vaiheen II ja III tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 3800 aprotiniinille altistunutta potilasta. Kaiken kaikkiaan, noin 11 % aprotiniinilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia. Vakavin haittavaikutus oli sydäninfarkti. **Aprotiniinin turvallisuutta on seurattu NAPaR-tutkimuksessa helmikuun 2016 ja marraskuun 2020 välisenä aikana. Tutkimukseen osallistuneilla 6682 potilaalla haittavaikutusten esiintyvyys oli 1,1 %.** Haittavaikutusten tulkinnassa on otettava huomioon tehty kirurginen toimenpide.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kaikkiin aprotiniinilla tehtyihin plasebokontrolloituihin tutkimuksiin **ja NAPaR-tutkimukseen** perustuvat haittavaikutukset, jotka on luokiteltu CIOMS III yleisyysluokkiin (aprotiniini n = 3817 ja plasebo n = 2682, tilanne huhtikuussa 2005) on lueteltu alla olevassa taulukossa:

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

MedDRA elin-järjestelmä	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Harvinainen</u>	<u>Hyvin harvinainen</u>
	\geq <u>1/100,</u> <u>< 1/10</u>	\geq <u>1/1 000,</u> <u>< 1/100</u>	\geq <u>1/10 000,</u> <u>< 1/1 000</u>	<u>< 1/10 000</u>

Immuuni-järjestelmä		Allerginen reaktio. Anafylaktinen/anafylaktoidi reaktio	Allerginen reaktio, Anafylaktinen/anafylaktoidi reaktio	Anafylaktinen sokki (saattaa olla henkeä uhkaava)
Veri ja imukudos				Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, koagulopatia
Sydän		Sydänlihaskemia, sepelvaltimon tukkeutuminen/tromboosi, sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio		
Verisuonisto		Tromboosi, embolinen aivohalvaus	Valtimotromboosi (ja sen elinspesifiset oireet, joita voi ilmetä elintärkeissä elimissä, kuten munuaisissa, keuhkoissa tai aivoissa), keuhkoembolia	Keuhkoembolia
Munuaiset ja virtsatiet		Vähävirtaisuus, akuutti munuaisvaurio , akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehyiden kuolio		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Reaktiot injektio- ja infuusio-kohdassa, infuusiokohdan (trombo)flebiitti
Tutkimukset	Veren kreatiniini kohonnut			

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on merkitty lihavoidulla kurssiivilla.

...

5.1 Farmakodynamiikka

...

Pohjoismainen aprotiniinipotilasrekisteri (Nordic Aprotinin Patient Registry, NAPaR), joka on monikeskuksinen, ei-interventionaalinen aktiivinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen seurantatutkimus, pyrki muun muassa mittaamaan turvallisuustulosten esiintyvyyttä. Aprotiniinilla hoidettiin 1 384 potilaan alaryhmää, joille tehtiin sepelvaltimoiden

ohitusleikkaus (iCABG). Sairaalakuolleisuus oli 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Sydäninfarktin esiintyvyys oli 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) ja tromboembolisten tapahtumien (TEE) esiintyvyys oli 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Munuaisten toimintahäiriöiden (leikkauksen jälkeinen kreatiniinipitoisuuden nousu >0,5 mg/dl) esiintyvyys oli 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) ja munuaisten vajaatoiminnan (leikkauksen jälkeinen seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu >2,0 mg/dl) esiintyvyys oli 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %). Toimenpidettä seuraavien 24 tunnin aikana 1,3 %:lle (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) potilaista tehtiin verenvuodon vuoksi uusintatutkimus. Verrattaessa kirjallisuudesta saatuihin historiallisiin kontroleihin NAPaR-tutkimuksen tulokset olivat pääosin aprotiniinin tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia hyväksytyssä käyttöaiheessa.

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

4. Mahdolliset haittavaikutukset

...

Muut haittavaikutukset ovat:

Yleinen: saattaa vaikuttaa yhteen 10 potilaasta

- **epänormaali munuaisten toimintakoe (veren kreatiniini kohonnut).**

Melko harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 100 potilaasta

- rintakipu (sydänlihasiskemia, sydänvaltimon tukkeutuminen, tromboosi), sydäninfarkti (myokardiaalinen infarkti)
- sydämen nesteiden kertyminen ympäröivään onteloon (perikardiaalinen effuusio)
- verihyytymä (tromboosi)
- **aivojen vähentynyt tai keskeytynyt verenkierto (aivohalvaus)**
- munuaissairaus (akuutti munuaisvaurio, munuaistiehyiden kuolio)
- vähävirtaisuus
- **vakava allerginen reaktio (anafylaktinen / anafylaktoidinen reaktio).**

Harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 1 000 potilaasta

- verihyytymä verisuonissa (valtimoissa)
- **verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia).**
- ~~vakava allerginen reaktio (anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio).~~

Hyvin harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 10 000 potilaasta

- ihon turvotus injektiokohdassa tai sen ympärillä (injektio- ja infuusiokohdan reaktiot, infuusiokohdan (trombo-)flebiitti)
- ~~verihyytymä keuhkoissa (keuhkoembolia)~~
- vakava veren hyytymishäiriö, joka johtaa kudonvaurioon ja verenvuotoon (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulopatia)

- veren hyytymishäiriö (koagulopatia)
- vakava allerginen sokki (anafylaktinen sokki), joka saattaa olla henkeä uhkaava.

Liite III
Myyntiluvan ehdot

Muutokset laskimonsisäisesti annettavaa aprotiniinia sisältävien lääkevalmisteiden, joiden ei-interventionaalista käyttöä PASS-loppuraportti koskee, myyntiluvan (myyntilupien) ehtoihin.

Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) on muutettava seuraavat ehdot (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**)

Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) DHPC-kirjeitä, rekisteriä ja rajoitettua jakelua koskevat ehdot korvataan seuraavilla ehdoilla, jotka on täytettävä asetetussa määräajassa:

Myyntiluvan haltijan on toimitettava kuuden kuukauden kuluessa koulutusohjelman sisältö ja muoto, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja kaikki muut ohjelman näkökohdat, kansallisten toimivaltaisten viranomaisten hyväksyttäväksi.

Koulutusohjelman tavoitteena on vähentää laskimonsisäisen aprotiniinin off-label-käyttöä ja valistaa terveydenhuollon ammattilaisia sen keskeisistä riskeistä ja siitä, miten riittävä antikoagulaatio voidaan varmistaa sen käytön aikana.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa laskimonsisäistä aprotiniinia markkinoidaan, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla, joiden odotetaan määräävän, luovuttavan tai käyttävän laskimonsisäistä aprotiniinia, on pääsy seuraavaan koulutuspakettiin/heille annetaan seuraava koulutuspaketti:

Lääkärin koulutusmateriaali:

• **Valmisteyhteenvedo**

• **Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu opas (tarvittaessa saatekirjeinen), joka sisältää seuraavat pääkohdat:**

- **Aprotiniinin hyöty-haittasapainoa ei ole vahvistettu missään muussa kuin hyväksytyssä käyttöaiheessa. On edelleen epävarmuutta koskien aprotiniinin roolia kuolleisuuden ja vakavan verenvuodon riskeissä off-label-käytössä, minkä vuoksi aprotiniinia ei pidä käyttää, kun CABG-leikkaukseen yhdistetään jokin muu sydän- ja verisuonileikkaus.**
- **Aprotiniinin käyttöön liittyvät keskeiset riskit ja aprotiniinia saavien potilaiden riittävän antikoagulaatioseurannan merkitys.**

Lisäksi niiden myyntiluvan haltijoiden, joilla on voimassa oleva riskienhallintasuunnitelma, on toimitettava kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kuuden kuukauden kuluessa päivitetty riskienhallintasuunnitelma, jossa käsitellään seuraavia asioita:

- **edellä mainitut päivitykset**
- **lääkärin koulutusmateriaalin tehokkuuden arviointi**
- **RMP:n kattava päivitys**

Liite IV

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu 2023
Lausunnon liitteiden käännosten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	20.12.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	20.1.2024