

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytty valmiste) koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Raporttien mukaan fentanyylidepotlaastarien väärinkäyttö- ja riippuvuustapaukset ovat ETA-maissa olleet noususuunnassa seitsemän viime vuoden aikana. Nykyisellä määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kaudella ETA-maissa raportoitujen tapausten määrä ei jatkanut kasvuaan mutta ei myöskään vähentynyt edelliseen yksivuotiskauteen verrattuna. Jotta raportoitujen määrien suuntaus voidaan kääntää laskuun, tarvitaan uusia riskinhallintatoimenpiteitä, joilla pyritään entisestään parantamaan tietoisuutta ja ymmärrystä opioidien käyttöhäiriön (OUD) riskistä. Myyntipäälyysmerkinnät on päivitettävä, jotta voidaan estää valmisteen käyttö tai nieleminen vahingossa. Viiden viime vuoden aikana ilmoitettiin kymmenestä tähän liittyvästä kuolemaan johtaneesta tapauksesta lapsilla. Tahatonta altistumista / tahatonta yliannostusta ei kuitenkaan esiinny vain lapsilla vaan myös aikuisilla. Tahattoman altistumisen aiheuttamista kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu myös aikuisilla. Erityinen riski saattaa kohdistua esimerkiksi myös ikääntyneisiin. PRAC suosittelee sen vuoksi, että ulkopakkaukseen (ja sisäpakkaukseen) merkitään varoitus, joka koskee vahingossa tapahtuvaa käyttöä ja nielemistä.

Lääketieteellisissä käytännöissä on lääkemääräyksen antajille esitettävien suositusten (valmisteyhteenvedon kohdat 4.2 ja 4.4) osalta päästy yksimielisyyteen siitä, että on määriteltävä hoitotavoitteet ja hoidon lopettamissuunnitelma ja että potilaalle on kerrottava opioidien käyttöhäiriön riskistä ja merkeistä ennen hoitoa ja sen aikana (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Opioidihoidon aikana on tehtävä säännöllisesti uudelleenarviointeja kunkin potilaan osalta siltä varalta, että hyöty-haittasapaino muuttuu ajan mittaan. Potilaiden ja hoitajien tietoisuuden parantamiseksi entisestään pakkausselostetta on päivitetty lisäämällä siihen tietoja päihdesairauksia koskeviin DSM-5-kriteereihin perustuvista opioidien käyttöhäiriön merkeistä. Valmisteyhteenvedon kohdan 4.8 päivittämistä ehdotetaan siten, että se vastaa kohdassa 4.4 olevia päivitettyjä turvallisuustietoja. Vaikka riippuvuutta ja toleranssia kuvataan jo kohdassa 4.8 olevassa haittavaikutustaulukossa, nämä termit olisi sisällytettävä myös itse taulukkoon ja esiintymistiheydeksi on merkittävä ”tuntematon”. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Kaikkien fentanyylidepotlaastarien myyntiluvan haltijoiden on päivitettävä valmisteyhteenvedon kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8 sekä niihin liittyvät pakkausselosteen kohdat, jotta opioidien käyttöhäiriön riskiä voidaan edelleen minimoida. Myyntiluvan haltijoiden on lisättävä fentanyylidepotlaastarien valmistetietoihin turvallinen säilytys Durogesicin valmistetietoja vastaavasti, jos näin ei ole vielä tehty.

Kokonaisnäyttö (mukaan luettuna ainakin kaksi tapausta, joissa on fentanyylin yliannostukseen liittyvä perusteltu syy-seuraussuhteen mahdollisuus) riittää tukemaan toksisen leukoenkefalopatian ja fentanyylin yliannostuksen välistä yhteyttä. Mahdollisia taustalla olevia mekanismeja on ehdotettu, mutta niitä on vielä selvennettävä. PRAC suosittelee kaikkien tämän määräaikaisen turvallisuuskatsauksen yhteisen arvioinnin piiriin kuuluvien valmisteiden valmisteyhteenvedon kohdan 4.9 muuttamista. Pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytty valmiste) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytty valmiste) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin fentanyyliä (depotlaastarit, injektioneste, liuos – vain kansallisesti hyväksytty valmiste) sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita / hakijaa / myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

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

Fentanylidepotlaastarit (kaikki myyntiluvan haltijat):

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.2

Lisätään seuraava hoidon kesto ja tavoitteita koskeva teksti. Teksti on sijoitettava ennen hoidon lopettamista koskevaa nykyistä tekstiä ohjeeksi Durogesicin pakkausselostetta ja sen kanssa yhdenmukaisia muiden fentanylidepotlaastareiden pakkausselosteita varten:

Hoidon kesto ja tavoitteet

Ennen <fentanylidepotlaastarin> käytön aloittamista on sovittava kivun hallintaa koskevien ohjeiden mukaisesti yhdessä potilaan kanssa hoitostrategiasta, joka käsittää hoidon keston ja hoitotavoitteet sekä hoidon lopettamista koskevan suunnitelman. Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta, harkita hoidon lopettamista ja muuttaa tarvittaessa annostusta. Jos kipu ei lieyty riittävästi, on otettava huomioon hyperalgesian, toleranssin ja perussairauden etenemisen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

<Fentanylidepotlaastareilla> toteutettavan hoidon lopettaminen

<.....>

- Kohta 4.4

Lisätään seuraava säilytystä koskeva teksti, jos sitä ei ole vielä lisätty:

Vahingossa tapahtuvaan nielemiseen ja väärinkäyttöön liittyvien, myös kuolemaan johtavien, riskien vuoksi potilaita ja heidän hoitajiaan on kehoitettava säilyttämään <fentanylidepotlaastarit> turvallisessa paikassa, johon muut eivät pääse.

Pitkäaikaisen hoidon vaikutukset ja toleranssi

Kaikille potilaille saattaa kehittyä opioidien toistuvan annon seurauksena toleranssia kipua lievittäville vaikutuksille, hyperalgesiaa sekä fyysistä tai psyykkistä riippuvuutta. Joillekin haittavaikutuksille, kuten opioidien aiheuttamalle ummetukselle, kehittyy vain osittaista toleranssia. Erityisesti potilaista, joilla on kroonisia syöpään liittymättömiä kipuja, on raportoitu, ettei kipu välttämättä lieydy merkittävästi jatkuvassa pitkäaikaisessa opioidihoidossa. **Hoidon aikana lääkärin ja potilaan on pidettävä tiiviisti yhteyttä voidakseen arvioida hoidon jatkamistarvetta (ks. kohta 4.2).** Jatkuvan Durogesic-hoidon tarvetta suositellaan arvioimaan uudelleen säännöllisin väliajoin lääkemääräystä uusittaessa. Kun lääkkeen käytön jatkamisesta ei enää katsota olevan hyötyä, hoito pitää lopettaa asteittain vieroitusoireiden välttämiseksi.

Opioideista fyysisesti riippuvaisen potilaan hoitoa <fentanylidepotlaastareilla> ei tule lopettaa äkillisesti. Jos hoito lopetetaan tai annosta pienennetään äkillisesti, voi ilmetä lääkehoidon vieroitusoireyhtymä.

On raportoitu, että <fentanylidepotlaastareilla> toteutetun hoidon nopea vähentäminen opioideista fyysisesti riippuvaisella potilaalla saattaa aiheuttaa vakavia vieroitusoireita ja hallitsematonta kipua (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.8). Kun potilas ei enää tarvitse hoitoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden minimoimiseksi. Kun on käytetty suurta annostusta, annoksen pienentäminen saattaa kestää viikkoja tai kuukausia.

Opioidien vieroitusoireyhtymälle ovat ominaisia jotkin tai kaikki seuraavista: levottomuus, kyynelvuoto, nenävuoto, haukottelu, hikoilu, vilunväristykset, lihaskipu, mustuaisten laajeneminen ja sydämentykytyks. Lisäksi saattaa kehittyä muita oireita, kuten ärtyisyyttä, kiihtymystä, ahdistuneisuutta, lihastoiminnan liikkavuutta, vapinaa, heikotusta, unettomuutta, ruokahaluttomuutta, vatsakramppeja, pahoinvointia, oksentelua, ripulia, verenpaineen kohoamista sekä hengitystiheyden nousua tai sydämen lyöntitiheyden nopeutumista.

Opioidien käyttöhäiriö (väärinkäyttö ja riippuvuus)

<Valmisteen nimi>:n toistuva käyttö voi johtaa opioidien käyttöhäiriöön (OUD). **Opioidihoidon annoksen suurentaminen ja keston pidentäminen voivat lisätä opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riskiä.** DUROGESICin väärinkäyttö tai tahallinen väärinkäyttö voi johtaa yliannostukseen ja/tai kuolemaan. Opioidien käyttöhäiriön kehittymisen riski on suurentunut potilailla, joilla on tai joiden perheenjäsenillä (vanhemmat tai sisarukset) on ollut päihteiden (mukaan lukien alkoholin) käytön ongelmia, tupakoitsijoilla sekä potilailla, joilla on ollut muita mielenterveyshäiriöitä (esimerkiksi vakava masennus, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö).

Ennen <fentanylidepotlaastarin> käytön aloittamista ja hoidon aikana on sovittava potilaan kanssa hoitotavoitteista ja hoidon lopettamista koskevasta suunnitelmasta (ks. kohta 4.2). Potilaalle on ennen hoitoa ja sen aikana kerrottava myös opioidien käyttöhäiriön riskeistä ja merkeistä. Jos näitä merkkejä ilmenee, potilaita kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Opioidihoitoa saavia potilaita on seurattava opioidien käyttöhäiriön merkkien varalta. Niihin kuuluu muun muassa lääkehakuisuus (esim. liian tiheät lääkemääräyksen uusimispyynnöt) etenkin jos potilaalla on suurentunut häiriöriski. Tässä yhteydessä on tehtävä opioidien ja psykoaktiivisten aineiden (kuten bentsodiatsepiinien) samanaikaisen käytön arviointi. Jos potilaalla esiintyy opioidien käyttöhäiriön oireita ja löydöksiä, on harkittava kääntymistä riippuvuuksien hoitoon perehtyneen ammattilaisen puoleen. Opioidihoidon lopettamisen osalta ks. kohta 4.4.

- Kohta 4.8

Lääketoleranssi ja **riippuvuus** on sisällytettävä haittavaikutusten yhteenvetotaulukkoon. Näistä termeistä ensimmäinen lisätään elinjärjestelmäluokkaan Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat ja toinen elinjärjestelmäluokkaan Psykkiset häiriöt. Esiintyvyydeksi on merkittävä ”tuntematon”.

Näiden haittavaikutusten kuvausta tässä taulukossa on muutettava seuraavasti:

DUROGESICin toistuvan käytön seurauksena voi kehittyä toleranssia sekä fyysistä ja psyykkistä lääkeriippuvuutta (ks. kohta 4.4).

Toleranssi

Toleranssi voi kehittyä toistuvan käytön seurauksena.

Lääkeriippuvuus

<Fentanylidepotlaastarin> toistuva käyttö voi johtaa lääkeriippuvuuteen, vaikka sitä käytetään lääkemääräyksen mukaisina hoitoannoksina. Lääkeriippuvuuden riski voi vaihdella potilaan yksilöllisten riskitekijöiden, annostuksen ja opioidihoidon keston mukaan (ks. kohta 4.4).

- **Kohta 4.9**

Oireet ja löydökset

<....>

Fentanylin yliannostuksen oireina esiintyy sen farmakologisten vaikutusten ylikorostumista. Vakavin vaikutus on hengityslama. **Fentanylin yliannostuksen yhteydessä on havaittu myös toksista leukoenkefalopatiaa.**

Pakkausseloste

- Pakkausselosteen kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat/käytät
<fentanylidepotlaastaria>

Lisätään (kehystettyyn) varoitukseen seuraava teksti (jollei sitä ole jo lisätty):

Varoitukset ja varotoimet

- **Säilytä tätä lääkettä turvallisessa paikassa, johon muilla ei ole pääsyä – ks. lisätietoja kohdasta 5.**

Seuraavat olemassa olevat tekstit on poistettava (jos ne ovat käytössä):

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät tätä lääkettä, jos jokin seuraavista koskee sinua. Saattaa olla tarpeen, että lääkäri seuraa voitiasi tarkemmin, jos

- (...) ~~olet tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai laittomia huumeita tai ollut niistä riippuvainen~~
- ~~tupakoit~~
- ~~sinulla on joskus ollut mielialahäiriöitä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai psykiatri on hoitanut sinua muun mielen terveyshäiriön vuoksi.~~

(...)

Seuraava nykyinen teksti on poistettava (jos se on käytössä):

Haittavaikutukset ja fentanylidepotlaastari

~~Laastareiden toistuva, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää niiden tehoa (totut niihin tai saatat tulla herkemmäksi kivulle) tai saatat tulla niistä riippuvaiseksi. Laastareiden annoksen suurentaminen saattaa auttaa lieventämään kipua jonkin aikaa mutta saattaa myös olla haitallista. Jos huomaat, että lääkkeesi teho heikentyy, kerro asiasta lääkärille. Lääkäri päättää, onko sinun kannaltasi parempi suurentaa DUROGESICin annosta vai vähentää asteittain valmisteen käyttöä. Jos olet huolissasi siitä, että sinulle saattaa kehittyä lääkeriippuvuus, voit myös kysyä neuvoa lääkäriltä.~~

Toleranssiin, opioidien käyttöhäiriöön ja tahattomaan yliannostukseen liittyvät uudet tekstit on lisättävä jäljempänä esitetyllä tavalla (osa nykyisestä tekstistä säilytetään). Pakkausselosteen kohtaan 2 lisättävät toleranssia ja opioidien käyttöhäiriötä koskevat uudet varoitukset on esitettävä ennen kohtaa "Vieroitusoireet <fentanylidepotlaastarien> käytön lopettamisen yhteydessä", jos kyseinen

kohta on pakkausselosteessa. Lisättävä kohta on sijoitettava ainakin ennen pakkausselosteen kohtaa "Muut lääkevalmisteet ja <fentanylidepotlaastari>". Korvataan varoitus seuraavasti:

Pitkäaikainen käyttö ja toleranssi

Tämä lääke sisältää fentanyyliä, joka on opioidilääke. Opioideihin kuuluvien kipulääkkeiden toistuva käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (voit tottua lääkkeeseen eli sinulle kehittyy lääketoleranssi). Saatat myös tulla herkemmäksi kivulle käyttäessäsi <fentanylidepotlaastaria>. Tätä ilmiötä kutsutaan hyperalgesiaksi. Laastareiden annoksen suurentaminen voi auttaa lieventämään kipua jonkin aikaa mutta se voi myös olla haitallista. Jos huomaat, että lääkkeesi teho heikentyy, kerro asiasta lääkärille. Lääkäri päättää, onko sinun kannaltasi parempi suurentaa <fentanylidepotlaastarin> annosta vai vähentää asteittain valmisteiden käyttöä.

Riippuvuus ja addiktio

<Valmisteiden nimi>:n toistuva käyttö voi myös aiheuttaa riippuvuutta, väärinkäyttöä ja addiktiota, mistä voi seurata hengenvaarallinen yliannostus. Annoksen suurentaminen ja hoidon keston pidentäminen voivat lisätä näiden haittavaikutusten riskiä. Riippuvuus tai addiktio voi johtaa siihen, ettet enää pysty itse sääntelemään, miten paljon tai miten usein lääkettä tarvitset. Sinusta voi tuntua siltä, että lääkkeen käyttöä on jatkettava, vaikka se ei auta lievittämään kipua.

Riippuvuuden tai addiktion kehittymisen riski on eri ihmisillä erilainen. Sinulla voi olla tavanomaista suurempi riski tulla riippuvaiseksi <fentanylidepotlaastareista> tai addiktoitua niihin, jos

- **olet tai joku perheenjäsenesi on joskus väärinkäyttänyt alkoholia, reseptilääkkeitä tai huumeita tai ollut niistä riippuvainen**
- **tupakoit**
- **sinulla on joskus ollut mielialahäiriöitä (masennusta, ahdistuneisuutta tai persoonallisuushäiriö) tai psykiatri on hoitanut sinua muun mielenterveyshäiriön vuoksi**

Jos huomaat jonkin seuraavista merkeistä <fentanylidepotlaastarien> käytön aikana, se voi viitata siihen, että sinulle on kehittynyt riippuvuus tai addiktio.

- **Sinulla on tarve käyttää lääkettä pidempään kuin lääkäri on määrännyt.**
- **Sinun on käytettävä suositeltua suurempaa annosta.**
- **Käytät lääkettä muuhun kuin ennalta määrättyyn tarkoitukseen, esimerkiksi "pysyäksesi rauhallisena" tai "nukkumisen tukena".**
- **Olet toistuvasti yrittänyt lopettaa lääkkeen käytön tai säännellä sen käyttöä siinä onnistumatta.**
- **Kun lopetat lääkkeen käytön, tunnet olevasi huonovointinen ja voit paremmin, kun aloitat lääkkeen käytön uudelleen (vieroitusoireet).**

Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille, jotta voitte keskustella sinulle parhaasta hoitopolusta sekä siitä, milloin ja miten hoito voidaan lopettaa turvallisesti.

- Pakkausselosteen kohta 3. Miten <fentanylidepotlaastareita> käytetään

Ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana lääkäri keskustelee kanssasi myös siitä, mitä voit odottaa <fentanylidepotlaastarien> käytöltä, milloin ja miten pitkään

valmistetta on käytettävä, milloin on otettava yhteyttä lääkäriin ja milloin valmisteiden käyttö on lopetettava (ks. myös kohta 2, Vieroitusoireet <fentanylidepotlaastarien> käytön lopettamisen yhteydessä).

- **Pakkausselosteen kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Lisätään haittavaikutus **riippuvuus** ja sen esiintymistiheys ”tuntematon” haittavaikutusten luetteloon seuraavasti:

- ***Voit tulla riippuvaiseksi <fentanylidepotlaastareista> (ks. kohta 2).***

Haittavaikutusten luettelon nykyistä sanamuotoa on muutettava hieman:

Laastareiden toistuva käyttö ~~saattaa~~ **voi** heikentää niiden tehoa (totut niihin tai saatat tulla heremmäksi kivulle) tai ~~saatat~~ **voit** tulla niistä riippuvaiseksi.

Yliannostusta koskeva kohta on lisäksi päivitettävä seuraavasti:

Yliannostus voi johtaa seuraaviin:

<....>

Yliannostuksen merkkejä ovat hengitysvaikeudet tai pinnallinen hengitys, väsymys, voimakas uneliaisuus, kyvyttömyys ajatella selkeästi, kävellä tai puhua normaalisti ja heikotuksen, huimauksen tai sekavuuden tunne. **Yliannostus voi johtaa myös aivot toiminnan häiriöön, joka tunnetaan nimellä toksinen leukoenkefalopatia.**

- **Pakkausselosteen kohta 5. Laastareiden säilyttäminen**

Jos seuraava säilytystä koskeva teksti ei vielä ole käytössä, se on lisättävä:

Säilytä tätä lääkettä turvallisessa paikassa, johon muilla ei ole pääsyä. Se voi aiheuttaa vakavaa haittaa ja johtaa kuolemaan henkilöillä, jotka saattavat ottaa tätä lääkettä vahingossa tai tahallisesti, vaikka sitä ei ole määrätty heille.

Ulkopakkauksen merkinnät

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT – PAHVIKOTELO

Seuraava varoitus on lisättävä (paikasta ja asettelusta on sovittava kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa):

Vahingossa tapahtuva käyttö tai nieleminen voi johtaa kuolemaan

Sisäpakkauksen merkinnät

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Jos pakkauksessa on tilaa, on lisättävä seuraava varoitus:

Vahingossa tapahtuva käyttö tai nieleminen voi johtaa kuolemaan

Fentanylili-injektioneste, liuos (kaikki myyntiluvan haltijat):

- Valmisteyhteenvedon kohta 4.9

Lisätään seuraava yliannostuksen oire:

Fentanylilin yliannostuksen yhteydessä on havaittu toksista leukoenkefalopatiaa.

- Pakkausselosteen kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät < fentanylili-injektioneste, liuos> -valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Poistetaan ilmaus ”pitkäaikainen” valmisteyhteenvedon sanamuodon mukaisesti:

Opioideihin kuuluvien kipulääkkeiden toistuva ~~pitkäaikainen~~ käyttö voi heikentää lääkkeen tehoa (potilas voi tottua siihen). Se voi myös aiheuttaa riippuvuutta ja väärinkäyttöä, jotka voivat johtaa hengenvaaralliseen yliannostukseen. Jos olet huolissasi siitä, että voit tulla riippuvaiseksi [fentanyliliä sisältävästä valmisteesta], on tärkeää, että otat yhteyttä lääkäriin.

- Pakkausselosteen kohta 3. Miten <fentanylili-injektioneste, liuos -valmistetta> otetaan

Lisätään seuraava yliannostuksen oire (ja sen merkitys):

Aivot toiminnan häiriö (tunnetaan nimellä toksinen leukoenkefalopatia).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous joulukuu 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	30.01.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30.03.2023