

Viðauki IV
Vísindalegar niðurstöður

Vísindalegar niðurstöður

Mysimba er lyf með miðlægu leyfi sem inniheldur fasta skammtablöndu af naltrexóni og búprópióni. Nákvæm taugaefnafræðileg matarlystarbælandi áhrif naltrexóns og búprópións eru ekki að fullu skilin. Naltrexón er mú-ópióíð mótlyf og búprópión er veikur hemill á endurupptöku dópamíns og noradrenalíns í taugafrumum. Þessir þættir hafa áhrif á tvö meginsvæði heilans, sérstaklega bogadregna kjarna undirstúku og mesolimbíska dópamínvirka verðlaunakerfið.

Mysimba er ætlað sem viðbót við kalóríuminnkað mataræði og aukna hreyfingu, til að stjórna þyngd hjá fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) með upphaflegan líkamsþyngdarstuðul (e. Body Mass Index - BMI) upp á:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (offitu), eða
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ til $< 30 \text{ kg/m}^2$ (ofþyngd) ef til staðar eru einn eða fleiri þyngdartengdir samhliða sjúkdómar (t.d. sykursýki af tegund 2, blóðfíturöskun eða stýrður háþrýstingur)

Hætta skal meðferð með Mysimba eftir 16 vikur ef sjúklingar hafa ekki misst að minnsta kosti 5% af upphaflegri líkamsþyngd. Þörfin fyrir áframhaldandi meðferð skal endurmetin árlega.

Lyfið var veitt markaðsleyfi í mars 2015, byggt á niðurstöðum úr fjórum fjölsetra, tvíblindum, 3. stigs rannsóknum á offitu með samanburði við lyfleysu (NB-301, NB-302, NB-303 og NB-304), sem sýna fram á yfirburði naltrexóns/búprópións en lyfleysu fyrir tvö hlutfallshlutfall af grunnþunga og þyngd. að ná $\geq 5\%$ heildarminnkandi líkamsþyngd) mæld í viku 56 (NB-301, NB-302 og NB-304) eða viku 28 (NB-303). Við mat á markaðsleyfisumsókn (e. Marketing Authorisation Application - MAA) var óvissa um raunverulega stærð áhrifa miðað við hátt brottfall (um 50%) og notkun á útreikningsaðferð fyrir gögn sem vantaði sem gæti hafa ofmetið meðferðaráhrif. Hins vegar, þegar litið var á niðurstöður aðalendapunkta sem og annars stigs blóðsykurs og lípiðtengdra endapunkta í heild, var virknin talin hafa klínískt þýðingu.

Í 3. stigs rannsókninni tengdist naltrexón/búprópión skammvinnri hlutfallslegri hækkun á blóðþrýstingi (BP) ($\sim 1\text{-}2 \text{ mmHg}$) og hjartsláttartíðni ($\sim 1,5$ slög á mínútu) samanborið við lyfleysu. Hraðtaktur var algengari hjá þeim sem fengu naltrexón/búprópión en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Auk þess kom hjartadrep oftast fyrir í naltrexón/búprópión hópnum en í lyfleysuhópnum, þó fjöldinn hafi verið mjög lítill. Í klínískum tilvikum hefur verið greint frá tilfellum um háþrýsting með öðrum lyfjum sem innihalda búprópión, þar á meðal sum alvarleg tilvik sem krefjast bráðrar meðferðar. Enn fremur var tekið fram að tilkynnt hafði verið um tilvik háþrýstingskreppu eftir markaðssetningu á upphafsstigi títrunar með naltrexón/búprópióni og háþrýstingskreppa var greind sem aukaverkun árið 2020.

Á meðan á mati MAA stóð stóð yfir rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (NB-CVOT; einnig nefnd LIGHT trial) og var fyrsta áfangaskýrsla rannsóknarinnar lögð fram. Markmið NB-CVOT rannsóknarinnar var að meta tilvik alvarlegra aukaverkana á hjarta og æðakerfi (e. Major Adverse Cardiovascular Events - MACE) hjá of þungum og offitu sjúklingum með áhættuþætti í hjartasjúkdómum sem fengu Mysimba. Frumgreiningin á hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (e. Intent-to-treat - ITT) sýndi að tölfræðilega marktækt fleiri einstaklingar sem fengu lyfleysu (59 einstaklingar, 1,3 %) samanborið við naltrexón/búprópión (35 einstaklingar, 0,8 %) fengu MACE (áhættuhlutfall [95 % CI] 0,59 [0,39-0,90]).

Þrátt fyrir að þessar bráðabirgðaniðurstöður hafi verið traustvekjandi til skemmri og millilangs tíma, var óvissa áfram með tilliti til langtíma öryggi í hjartasjúkdómum miðað við takmarkaðan útsetningartíma í rannsókninni (~ 30 vikur) og áhrif naltrexóns/búprópións á BP. Til þess að kanna frekar öryggi naltrexóns/búprópións til lengri tíma litið, var gerð fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind, lyfleysu-stýrð, 4. stigs rannsókn til að meta áhrif naltrexóns/búprópións á tilvik MACE hjá ofþyngdar- og offitusjúklingum, af nefndinni um notkun lyfsins (e. Committee for Medicinal Products for Human

Use - CHMP a) til markaðssetningar fyrir menn. Niðurstöðurnar áttu að liggja fyrir í lok mars 2022. Hins vegar var þessu fyrsta NB-CVOT hætt ótímabært vegna óblindunar fyrir tímenn.

Önnur CVOT rannsókn (NB-CVOT-2, einnig kölluð NB-4001, eða CONVENT) var hafin en einnig var henni hætt fyrir tímenn 2016. Á þeim tíma átti að hefja þriðja CVOT (NB-CVOT-3) til að uppfylla skilyrði markaðsleyfisins. Óskað var eftir árlegum framvinduskýrslum, en í nóvember 2019 var NB-CVOT-3 rannsóknin enn ekki hafin.

Í desember 2020, byggt á upplýsingum frá Bandaríkjunum (Bandaríkjunum) sem sýndu fram á að meirihluti (u.p.b. 80 %) sjúklinga hætti meðferð með Mysimba fyrir 4 mánuði, hélt markaðsleyfishafinn (e. Marketing Authorisation Holder - MAH) því fram að CVOT rannsóknin, sem fyrirhugað var að gera í Bandaríkjunum, væri ekki lengur framkvæmanleg í upprunalegri hönnun. Þess vegna, árið 2021, lagði markaðsleyfishafi til annarrar siðareglur: rannsókn á heilsufarsárangri, hönnuð sem afturskyggn gagnagrunnshóprannsókn með rafrænum sjúkraskrá sem aðalgagnagjafa (EMA/H/C/003687/ANX/001.6). CHMP og vinnuhópur hennar um vísindalega ráðgjöf (e. Scientific Advice Working Party - SAWP) samþykktu ekki hönnun rannsóknarinnar þar sem talið var að þessi rannsókn myndi ekki veita viðeigandi gögn um öryggi ferilskráa til langs tíma eins og krafist er þegar markaðsleyfi Mysimba var veitt.

Í janúar 2022, í tengslum við breytingaumsókn EMA/H/C/003687/II/0056, lagði markaðsleyfishafinn fram aðra aðra siðareglur til að koma í stað fyrirhugaðrar álögðrar CVOT-rannsóknar: slembiröðuð, tvíblind, 4. stigs hagnýt rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem ætlað er að ná niðurstöðum úr hjarta- og æðasjúkdómum við raunverulega notkun naltrexóns/búprópíóns eftir upphaflega slembiröðun í því skyni að meta áhrif naltrexóns/búprópíóns á tilvik MACE hjá yfirþyngd og offitusjúklingum með skjalfestan hjarta- og æðasjúkdóm. Ekki var búist við niðurstöðum rannsóknarinnar fyrr en árið 2027. Meðan á breytingaferlinu stóð, vakti CHMP ýmsar áhyggjur varðandi hönnun rannsóknar þessarar annarrar rannsóknartillögu, einkum varðandi úrtaksstærð, tölfræðilegar aðferðir og tímamótatímalínur. Rannsóknaráætlunin sem CHMP skoðaði var ekki talin ásættanleg þar sem ekki var brugðist við þessum áhyggjum. Á heildina litið taldi CHMP, að teknu tilliti til álits nefndarinnar um áhættumat á sviði lyfjagátar (e. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC), ekki nægjanlega til að afla traustar vísbindinga um langtímaöryggi Mysimba. Viðbóttaráðstafanir til að lágmarka áhættu sem markaðsleyfishafi lagði til voru einnig taldar ófullnægjandi til að draga úr hugsanlegri hættu á hjartasjúkdómum hjá sjúklingum sem fengu langtíma meðferð og til að sigrast á þörfinni á rannsókn á langtíma öryggi hjarta- og æðasjúkdóma.

Í júlí 2023, með hliðsjón af þeim áhyggjum sem eftir eru varðandi hugsanlega langtímaöryggisáhættu Mysimba, og skorts á fullnægjandi rannsóknaráætlun til að takast á við óvissuna um þessa áhættu, taldi CHMP að fara þyrfti yfir allar tiltækar gögn um þessa áhættu og áhrif hennar á ávinnings-áhættujafnvægi Mysimba við samþykktu ábendingu þess. Þann 1. september 2023 hóf EB málsmeðferð samkvæmt 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 og bað CHMP um að meta áhrif ofangreindra áhyggjuefna á ávinnings-áhættuhlutfall Mysimba og gefa út tilmæli um hvort viðhalda ætti markaðsleyfinu, breyta því, tímabundið tímabundið eða afturkalla það.

Almenn samantekt á vísindalegu mati

CHMP skoðaði gögnin sem markaðsleyfishafi lagði fram í tengslum við langtíma öryggi og verkun Mysimba á viðurkenndum ábendingum á ferilskránni. Þetta innihélt gögn úr mikilvægu klínísku rannsóknunum, viðbóttargreiningu eftir á, gögn úr NB-CVOT-1 rannsókninni sem var snemma hætt sem og gögn úr rannsóknunum án inngrips, bókmennnum og öryggisskýrslum eftir markaðssetningu.

Hvað varðar virkni voru þyngdarbreytingar frá grunnlínu, sem og $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$ þyngdartaps svörun, öll í þágu Mysimba, jafnvel þó að post hoc greiningin á mikilvægu 3. stigs rannsóknunum sýndi minna áberandi meðferðarmun á Mysimba og lyfleysu en upphaflegu greiningarnar gerðu. Niðurstöðurnar bentu til tölfræðilega marktækrar lækkunar á líkamsþyngd samanborið við lyfleysu eftir um það bil 1 árs meðferð. Til samanburðar voru meðferðaráhrif í viku 52 í ITT greiningu á NB-CVOT-1

rannsókninni nokkuð minni samanborið við niðurstöður 3. stigs lykilrannsóknanna. Hins vegar, í þessari rannsókn, samanborið við lyfleysu, var hlutfall einstaklinga með $\geq 5\%$ þyngdartap frá grunnlínu og hlutfall einstaklinga með $\geq 10\%$ þyngdartap frá grunnlínu að lækka eftir 1 ár. Niðurstöðurnar draga samt ekki í efa áhrifin sem sást í 3. stigs rannsóknunum sem leiddu til leyfis fyrir Mysimba og þær niðurstöður að virkni Mysimba við þyngdarstjórnun sé takmörkuð en talin skipta klínískt máli. Eftir 1 árs meðferð með Mysimba eru takmarkaðar klínískar upplýsingar tiltækar. Í NB-CVOT-1 rannsókninni var meðalmunur á þyngdartapi hjá PP hópnum eftir 52, 104 og 208 vikur -3,66 kg (95 % CI [-4,15; -3,17]), -3,16 kg (95 % CI [-3,82, -2,49]) og -3,03 kg (95 % CI [-3,87, -2,19]). Þessar tölur ættu hins vegar að vera lægri fyrir ITT þýðið þegar rétta útreikningstækni er notuð (t.d. margfeldisálagning sem byggir á tilvísun eða grunnathugun framfærð (e. Baseline Observation Carried Forward - BOCF)). CHMP benti ennfremur á að túlka ætti niðurstöður úr NB-CVOT-1 rannsókninni með varúð þar sem henni er hætt snemma. Þetta gæti hafa haft áhrif á styrkleika og áreiðanleika niðurstaðna. Að auki var þessi rannsókn ekki hönnuð til að meta langtímaáhrif á minnkun líkamsþyngdar sem annaðhvort aðal- eða aukaendapunktur.

Varðandi öryggi staðfestu samantekt gögn úr 3. stigs rannsóknunum öryggisniðurstöður sem greint var frá í upphaflegri markaðsleyfisumsókn fyrir Mysimba. Í þessum greiningum tengdist Mysimba minni lækkun á BP og hjartsláttartíðni samanborið við lyfleysu. Á 1 ári bendir mat á áhættuhlutfalli fyrir MACE í NB-CVOT-1 rannsókninni tilhneiging til minni hættu á MACE, en minnkunin minnkaði með tímanum (áhættuhlutfall 0,61, 95 % öryggisbil [CI], [0,2-1,29], 0,62, 95 % CI, [0,39-0,98] og 0,73, 95 % CI [0,07-1,14]) eftir ≤ 16 vikur, 16-52 vikur og 52-104 vikur, í þessari röð). Að auki var munurinn á lyfleysu og virku meðferðarhópunum í þessari rannsókn fyrir BP og hjartsláttartíðni í lágmarki. Hins vegar voru upplýsingarnar fyrir sjúklinga sem fengu meðferð lengur en 1 árs meðferð í þessari rannsókn afar af skornum skammti vegna þess hve margir hætta meðferð.

Viðbótarupplýsingar úr rannsóknum án inngripa, bókmenntum og skýrslum eftir markaðssetningu auka ekki áhyggjuefni í tengslum við áhættuna á ferilskránni. Heilbrigðisgreiningin leiddi í ljós engar vísbendingar um of mikla áhættu á hjartasjúkdómum og engan tölfræðilega marktækan mun á MACE milli Mysimba og samanburðarhópsins (lorcaserin). Í annarri raunheimsrannsókn, DUS NB-451, var CV atvik ekki algengt hjá sjúklingum sem fengu Mysimba. Út frá bókmenntarýni og birtri meta-greiningu virtist sem Mysimba virðist ekki auka verulega hættu á meiriháttar CV atburðum samanborið við aðrar meðferðir. Ennfremur vakti tíðni atvika sem safnað var úr öryggisskýrslum eftir markaðssetningu ekki verulegar áhyggjur af öryggi Mysimba á ferilskrá. CHMP tók hins vegar fram að þó að þessi tegund gagna væri hughreystandi, hefðu þessi tegund gagna takmarkað gildi vegna eðlislægra takmarkana. Þar af leiðandi getur það ekki dregið úr óvissunni sem tengist langtíma öryggi hjarta- og æðasjúkdóma öryggi Mysimba.

Þess vegna telur CHMP að öryggisvandamál vegna hjarta- og æðasjúkdóma, sem komu fram vegna niðurstaðna um óhagstæðar breytingar á BP og aukinni hjartsláttartíðni á þeim tíma sem markaðsleyfi Mysimba var veitt, sé enn til staðar. Þar að auki gera gögnin sem farið hafa verið yfir CHMP ekki kleift að álykta um langtíma öryggi Mysimba á ferilskránni og óvissan sem var greind þegar markaðsleyfið var veitt er enn. Þess vegna þarf enn að bregðast við óvissu varðandi langtíma öryggi í hjarta- og æðasjúkdómum eftir 1 árs meðferð með gögnum sem koma úr rannsókn á hjarta- og æðasjúkdómum (e. Cardiovascular Outcome Trial - CVOT), í samræmi við skilyrði markaðsleyfisins.

Til að uppfylla skilyrðið fyrir markaðsleyfinu og bregðast við óvissu í tengslum við langtímaáhættu á hjarta- og æðasjúkdómum, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður NB-CVOT-3 (Informus) rannsóknarinnar. Rannsóknin stendur yfir og frá og með 31. janúar 2025 var 2.825 sjúklingum slembiraðað. CHMP taldi rannsóknina ásættanlega, með nokkrum breytingum á rannsóknaráætlun, í stað CVOT-rannsóknarinnar sem nú er sett sem skilyrði fyrir markaðsleyfinu (rannsókn á 1. flokki). Eftirfarandi breytingar voru innleiddar í rannsóknaráætluninni: Útvíkkaður MACE endapunktur var tekinn upp sem nýr aukaendapunktur (þ.e. MACE eða allir kransæðasjúkdómar, æðavíkkun í heilaeðum og útlægum æðum eða sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar), aðrir viðbótarendapunktur (dauði af öllum orsökum og tími fram að dauða af hvaða orsök sem er), næmisgreiningar til að draga

úr hugsanlegri rangflokkingu tilvika, viðbótargreiningu til að takast á við samkeppnisáhættu, sem og nýjar greiningar til að auka skilning á áhrifum meðferðar við mismunandi aðstæður (t.d. mismunandi aðferðir við að hætta meðferð og dauða, upplýsandi ritskoðun vegna þess að eftirfylgni og mismunandi fyrri greiningar voru teknar upp). Niðurstöður rannsóknarinnar skulu lagðar fram eigi síðar en 31. desember 2028. Auk þess skal markaðsleyfishafi leggja fram árlegar skýrslur um framvindu rannsóknarinnar. Þetta á að endurspeglast í áætlun um áhættustjórnun til samræmis við það.

Til að taka fram, þó að Bayesian nálgunin sem ætti að fylgja í rannsókninni hafi verið samþykkt, telur CHMP að tíðindaaðferðin sé jafn mikilvæg og ætti að leiða til svipaðra ályktana. Að auki eru næmisgreiningar með veikum og óupplýsandi forskriftum nauðsynlegar til að setja niðurstöður rannsóknarinnar í samhengi og markaðsleyfishafi ætti að láta þær í té með rannsóknarniðurstöðunum. Þess vegna, ef markaðsleyfishafi lætur ekki í té, verður farið fram á þessar greiningar og hermun varðandi tíða starfseiginleika fyrir Bayesian-greiningarnar þegar niðurstöður rannsóknarinnar liggja fyrir.

Mikilvægt er að CHMP lagði áherslu á að niðurstöður rannsóknarinnar verði ekki metnar eingöngu á grundvelli frumlegs óæðri prófs. Umfang og nákvæmni áhættumatsins í rannsókninni verður metið út frá heildargögnum sem myndast í rannsókninni og í samhengi við allar tiltækar vísbendingar um hjarta- og æðaöryggi Mysimba. Óvissa sem eftir er í niðurstöðum rannsóknarinnar, sem tengist lélegri nákvæmni áætlaðrar áhættu, ófullnægjandi eftirfylgni eða áhyggjum um áframhaldandi hlutdrægni, verður tekin til greina í heildarmatinu og getur haft slæm áhrif á ávinnings-áhættujafnvægi Mysimba.

Ennfremur, á meðan niðurstöður CVOT-3 rannsóknarinnar eru ekki tiltækar og óvissan um langtímaáhættu á hjarta- og æðasjúkdómum er enn til staðar, taldi CHMP að einungis sjúklingar sem njóta góðs af langtíma meðferð ættu að halda áfram meðferð með Mysimba lengur en í 1 ár, með hliðsjón af hugsanlegri langtímaáhættu á hjarta- og æðasjúkdómum af Mysimba. Þar af leiðandi mælir CHMP með því að meðferð með Mysimba lengur en í 1 ár verði hætt ef árangursskilyrði fyrir verkun sem þegar hafa verið staðfest fyrir lyfið eftir 16 vikna meðferð haldast ekki að minnsta kosti. Þetta þýðir að hætta skal meðferð með Mysimba ef sjúklingar, eftir eins árs meðferð, hafa ekki viðhaldið a.m.k. 5 % af líkamsþyngd. Að auki ætti að tilgreina í vöruupplýsingunum að ekki hafi verið fullkomlega ákvarðað hver áhætta Mysimba er á ferilskránni þegar hún er gefin lengur en í eitt ár. Ennfremur, þegar árlegt framhald meðferðar er metið, ættu heilbrigðisstarfsmenn að fylgjast með því að ekki sé um að ræða neikvæðar breytingar á hjarta- og æðaáhættu sjúklinga og viðhalda þyngdartapi sem nemur að minnsta kosti 5% af upphaflegri þyngd þeirra. Þetta mat skal fara fram í samráði við sjúklinginn (SmPC kafla 4.2). Með þessum ráðstöfunum verða aðeins sjúklingar sem njóta varanlegs gagns af meðferð útsettir fyrir Mysimba í meira en 1 ár og lágmarkar þannig hugsanlega langtímaáhættu á ferilskrá fyrir þá sem ekki njóta góðs af henni. Til að upplýsa heilsugæslulækna á fullnægjandi hátt um þessar ráðstafanir og tryggja viðeigandi notkun á Mysimba, ætti að uppfæra fyrirliggjandi leiðbeiningar fyrir ávísana (sem heitir „ávísunargátlisti læknis“) til að endurspegla þessar ráðleggingar. Einnig á að dreifa beinum samskiptum heilbrigðisstarfsmanna (e. Direct Healthcare Professional Communication - DHPC). Að auki ætti að endurspegla fyrirliggjandi fræðsluefni til að nota af heilsugæslulæknum þegar þeir ræða meðferðina við sjúklinga í vöruupplýsingunum (SmPC kafla 4.4).

Með hliðsjón af framangreindu telur nefndin að ávinnings- og áhættuhlutfall Mysimba sé áfram hagstætt að uppfylltum samþykktum skilyrðum markaðsleyfisins og að teknu tilliti til samþykktra breytinga á vöruupplýsingum og öðrum aðgerðum til að lágmarka áhættu.

Álit Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP)

Ástæður fyrir veitingu markaðsleyfis eru eftirfarandi:

- CHMP tók til athugunar málsmeðferð skv. 20. gr. reglugerðar (EB) nr. 726/2004 fyrir Mysimba.

CHMP fór yfir öll tiltæk gögn sem markaðsleyfishafi lagði fram í tengslum við langtíma öryggi hjarta- og æðakerfis og verkun Mysimba við viðurkennda ábendingu þess. Þar á meðal voru gögn úr klínísku lykilrannsóknunum, viðbótargreiningu eftirá, gögn úr CVOT-1 rannsókninni á fyrstu stigum sem og gögn úr rannsóknum án inngríps, heimildum og öryggisskýrslum eftir markaðssetningu. Að auki tók CHMP til skoðunar nýja CVOT rannsóknaraðferð, sem markaðsleyfishafi lagði til í því skyni að lýsa frekar langtímaöryggi hjarta- og æðakerfisins og til að uppfylla skilyrði viðauka II.D við markaðsleyfið.

- CHMP telur að fyrirbyggjandi gögn séu enn ófullnægjandi til að bregðast við þeim áhyggjum sem þegar komu fram þegar markaðsleyfið var gefið út varðandi langtímaöryggi hjarta og æða.
- Þó að þessi óvissa sé enn til staðar, telur CHMP að hætta eigi meðferð með Mysimba eftir eitt ár ef sjúklingur hefur ekki tapað að minnsta kosti 5% af upphaflegri líkamsþyngd. Heilbrigðisstarfsmenn ættu enn fremur að fylgjast með hjarta- og æðaáhættu sjúklinga og tryggja að þeir haldi þyngdartapi sem nemur að minnsta kosti 5% af upphafsþyngd sinni þegar þeir meta framhald meðferðar á ársgrundvelli. Þetta mat skal fara fram í viðræðum við sjúklinginn.
- Að lokum telur CHMP að yfirstandandi rannsókn á hjarta- og æðaöryggi (INFORMUS), samkvæmt nánari breyttri samskiptareglum hennar, sé viðeigandi til að afla sönnunargagna um langtímaöryggi Mysimba á hjarta og æðakerfi. Farið verður fram á frekari viðeigandi greiningar sem ekki endurspeglast í siðareglunum þegar niðurstöður rannsóknarinnar liggja fyrir, ef þörf krefur. Á heildina litið er rannsóknin talin ásættanleg sem staðgengill CVOT rannsóknarinnar sem nú er sett sem skilyrði fyrir markaðsleyfinu.

Nefndin komst í kjölfarið að þeirri niðurstöðu að ávinnings- og áhættujafnvægi Mysimba væri hagstætt að uppfylltum samþykktum skilyrðum markaðsleyfisins og að teknu tilliti til samþykktra breytinga á vöruupplýsingunum og öðrum aðgerðum til að lágmarka áhættu.