

## **I priedas**

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos intraveninio aprotinino, neintervencinio įpareigotojo poregistracinio saugumo tyrimo (PST) galutinės ataskaitos vertinimo ataskaitą ir PST galutinę ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

2021 m. sausio 8 d. registruotojas pateikė galutinę tyrimo ataskaitos versiją 1.0, atnaujintą 2021 m. gegužės 31 d., dėl 1 kategorijos neintervencinio įpareigotojo PST, kuris buvo nustatytas kaip sąlyga aprotinino registracijai. Šiaurės šalių aprotinino pacientų registras (*NAPaR*) yra daugiacentris, neintervencinis, aktyvios priežiūros tyrimas, atliekamas naudojant aprotinino poveikio pacientų registrą, kurio tikslas, be kita ko, įvertinti pasekmių saugumui, susijusių su aprotinino vartojimu realiame gyvenime, dažnumą.

*NAPaR* rezultatai iš esmės atitinka žinomus aprotinino saugumo tyrimo rezultatus, kai jis vartojamas pagal patvirtintą indikaciją, todėl siūloma atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus, kad jie atspindėtų šiuos rezultatus. Tačiau, nepaisant riboto platinimo registre, susirūpinimą kelia plačiai paplitęs aprotinino skyrimas ne pagal patvirtintas indikacijas (75 proc. aprotinino naudojama kitoms procedūroms nei iCABG [izoliuotas vainikinių arterijų šuntavimas, angl. *isolated coronary artery bypass graft*] ir 70 proc. mažos ar vidutinės kraujavimo rizikos atveju). Žinių trūkumas (numanomas medicininis poreikis didelės rizikos pacientams, kuriems atliekamos širdies operacijos, arba pacientams, kuriems atliekamos sudėtingos didelės rizikos širdies operacijos) buvo pasiūlytas kaip galimas paaiškinimas, kodėl nesilaikoma vaistinio preparato informacinių dokumentų.

Atsižvelgiant į susirūpinimą dėl plataus aprotinino vartojimo ne pagal vartojimo instrukcijas, *PRAC* pranešėjas mano, kad svarbu sumažinti riziką ir informuoti sveikatos priežiūros specialistus, kad aprotinino naudos ir rizikos santykis nebuvo nustatytas jokiai indikacijai, išskyrus patvirtintą. Turėtų būti išplatinta mokomoji medžiaga, kurioje būtų pateikta pagrindinė informacija apie riziką, susijusią su aprotinino vartojimu, taip pat informacija apie neaiškumus dėl aprotinino vaidmens mirtingumo ir didelio kraujavimo rizikai, kai jis vartojamas ne pagal patvirtintas indikacijas. Mokomosios medžiagos tikslas – užtikrinti, kad aprotinino skyrimas atitiktų patvirtintas indikacijas. Siūloma prie mokomosios medžiagos pridėti aiškinamąjį raštą, tačiau jį turi patvirtinti nacionalinės agentūros. Rizikos mažinimo priemonių (RMP) veiksmingumo vertinimas turėtų būti įtrauktas į atnaujintą rizikos valdymo plano (RVP) versiją, o rezultatai turėtų būti aptarti PASP ataskaitose.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie PST galutinę tyrimo ataskaitą, *PRAC* pranešėjo manymu yra reikalinga atnaujinta mokomoji programa, siekiant sumažinti intraveninio aprotinino vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas ir informuoti sveikatos priežiūros specialistus apie pagrindinę jo keliamą riziką ir tinkamo krešėjimo slopinimo užtikrinimą jo vartojimo metu. Atitinkamas rizikos valdymo plano atnaujinimas yra pagrįstas. Rekomenduojama atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

## **Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas**

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos (-ų) intraveninio aprotinino, susijusio su galutine PST ataskaita, tyrimo rezultatu, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad pirmiau minėto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) naudos ir rizikos santykis nesikeičia, atsižvelgiant į siūlomus vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimus.

*CMD(h)* nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, susijusių su šio PST galutine ataskaita, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti.

## **II priedas**

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

**Pakeitimai, kurie turi būti įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato charakteristikų santraukos skyrius** (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas ~~perbrauktas~~)

#### 4.2. Dozavimas ir vartojimo būdas

Dozavimas:

Prieš skiriant aprotinina, **jei įmanoma**, galima atlikti atitinkamą aprotininui būdingų IgG antikūnų tyrimą (žr. 4.3 skyrių).

...

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Laboratorinis krešėjimo slopinimo stebėjimas kardiopulmoninio šuntavimo metu

Aprotininas nėra hepariną tausojanti medžiaga, todėl gydymo aprotininu metu svarbu palaikyti tinkamą krešėjimo slopinimą heparinu. Pacientams, vartojantiems aprotinina, operacijos metu ir praėjus kelioms valandoms po operacijos tikėtinas ilgesnis dalinio tromboplastino (PTT) ir aktyvinto krešėjimo (Celito ACT) laikas. Todėl norint palaikyti tinkamą krešėjimo slopinimą heparinu, dalinio tromboplastino laiko (PTT) naudoti negalima. Pacientams, kuriems atliekamas kardiopulmoninis šuntavimas taikant gydymą aprotininu, tinkamam krešėjimo slopinimui palaikyti rekomenduojamas vienas iš trijų metodų: aktyvintas krešėjimo laikas (ACT), fiksuotas heparino dozavimas arba heparino titravimas (žr. toliau). Jei aktyvintas krešėjimo laikas (ACT) naudojamas norint palaikyti tinkamą krešėjimo slopinimą gydant aprotininu, rekomenduojamas minimalus 750 sekundžių celito ACT arba 480 sekundžių kaolino ACT, neatsižvelgiant į hemodiliucijos ir hipotermijos poveikį.

##### *Papildoma pastaba dėl naudojimo su ekstrakorporine cirkuliacija*

Pacientams, kuriems atliekamas kardiopulmoninis šuntavimas ir gydymas aprotininu, tinkamam krešėjimo slopinimui rekomenduojamas vienas iš šių metodų:

##### \* Aktyvintas krešėjimo laikas (ACT)

ACT nėra standartizuotas krešėjimo testas ir aprotinino buvimas skirtingai veikia skirtingas tyrimo formules. Be to, testą įtakoja kintamas skiedimo poveikis ir temperatūra atliekant kardiopulmoninį šuntavimą. Pastebėta, kad aprotininas nepadidina kaolino pagrindu pagamintų ACT tiek, kiek diatomitinės žemės (celito) ACT. Nors protokolai skiriasi, gydant aprotininu, rekomenduojamas minimalus 750 sekundžių celito ACT arba 480 sekundžių kaolino ACT, neatsižvelgiant į hemodiliucijos ir hipotermijos poveikį. Pasikonsultuokite su ACT testo gamintoju dėl tyrimo aiškinimo gydant aprotininu.

##### \* Fiksuotas heparino dozavimas

Standartinė įsotinamoji heparino dozė, suleidžiama prieš širdies kaniuliavimą, kartu su heparino kiekiu, pridėdamu prie pagrindinės širdies ir plaučių šuntavimo grandinės apimties, turi būti ne mažesnė kaip 350 TV/kg. Papildomas heparinas turi būti skiriamas nustatytomis dozėmis, atsižvelgiant į paciento svorį ir kardiopulmoninio šuntavimo trukmę.

##### \* Heparino koncentracijos nustatymas

Heparino koncentracijai matuoti gali būti naudojamas protamino titravimas — metodas, kuriam aprotininas įtakos neturi. Heparino dozės poveikis, nustatomas protamino titravimu, turi būti atliktas prieš skiriant aprotinina, siekiant nustatyti įsotinamąją heparino dozę. Papildomas heparino skyrimas atliekamas, atsižvelgiant į heparino kiekį, įvertintą protamino titravimo metodu. Heparino koncentracija šuntavimo metu neturėtų nukristi žemiau 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) arba žemiau lygio, nustatyto heparino dozės poveikio tyrimo metu, atliktu prieš skiriant aprotinina.

**Dalinis tromboplastino laikas (PTT) ir aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (APTT) yra panašūs ir tampa neišmatuojami vartojant dideles heparino dozes. Todėl APTT ir PTT neturėtų būti naudojami pacientų, kuriems atliekama kardiopulmoninė šuntavimo operacija, krešėjimo slopinimui heparinu stebėti.**

**Pacientams, kuriems atliekama kardiopulmoninė šuntavimo operacija su aprotininu, tinkamam krešėjimo slopinimui rekomenduojamas vienas iš šių būdų:**

- 1. Reikėtų apsvarstyti individualų heparino ir protamino skyrimą, siekiant sumažinti pooperacinius krešėjimo sutrikimus ir kraujavimą atliekant širdies operaciją su kardiopulmoniniu šuntavimu (angl. *cardiopulmonary bypass*, CPB). Be aktyvinto krešėjimo laiko (angl. *activated clotting time*, ACT) individualus heparino valdymas arba titravimas yra pagrįstas kompiuterinėmis heparino dozavimo sistemomis, anti-Xa matavimais arba kraujo heparino matavimais. Aprotininas neturi įtakos anti-Xa ir heparino koncentracijos kraujyje matavimams, todėl juos reikia atlikti pagal testo gamintojo nurodymus.**
- 2. Jei nėra individualių heparino dozavimo priemonių, ACT tyrimus rekomenduojama atlikti reguliariais intervalais pagal įstaigos protokolus ir atitinkamai skirti heparino dozes. Reikalingas tikslinis ACT priklauso nuo aktyvatoriaus tipo ir naudojamos įrangos. Pacientams, gydomiems aprotininu, numatomas kaolino ir celito ACT koncentracijos padidėjimas operacijos metu ir praėjus kelioms valandoms po jos. Pacientams, kuriems atliekamas kardiopulmoninis šuntavimas ir gydymas aprotininu, rekomenduojamas minimalus 750 sekundžių celito ACT arba 480 sekundžių kaolino ACT, siekiant palaikyti krešėjimo slopinimą, neatsižvelgiant į hemodiliucijos ir hipotermijos poveikį. ACT testai naudojant aktyvatorių mišinį turi būti atliekami pagal testo gamintojo nurodymus.**

### **Protamino valdymas**

**Kadangi aprotininas neturi įtakos** pacientų, gydomų aprotininu, **protamino tyrimui**, heparino neutralizavimas protaminu nutraukus kardiopulmoninį šuntavimą turi būti pagrįstas fiksuotu panaudoto heparino kiekiu santykiu arba kontroliuojamas protamino titravimu **būti atliekamas pagal testo gamintojo instrukcijas.**

Svarbu: aprotininas nėra hepariną tausojanti medžiaga.

...

Inkstų funkcijos sutrikimas

Naujausių **Ankstesnių** stebėjimo tyrimų rezultatai rodo, kad aprotininas gali sukelti inkstų funkcijos sutrikimą, ypač pacientams, kuriems inkstų funkcija jau yra sutrikusii. Išanalizavus visus bendrus placebo kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo atlikta vainikinių arterijų šuntavimo operacija (CABG), nustatyta, kad pacientams, kurie buvo gydomi aprotininu, kreatinino kiekis serume padidėjo >0,5 mg/dL, palyginti su pradine verte (žr. 5.1 skyrių).

Todėl prieš skiriant aprotininą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie turi rizikos veiksnių (pvz., kartu gydomiems aminoglikozidais), rekomenduojama atidžiai pasverti rizikos ir naudos santykį.

Buvo pranešta apie inkstų nepakankamumo ir mirštamumo padidėjimą aprotininu gydytų pacientų, kuriems buvo atliktas kardiopulmoninis šuntavimas su giliu hipoterminiu kraujotakos sustojimu krūtinės ląstos aortos operacijos metu, tarpe, lyginant su atitinkamo amžiaus istorinėmis kontrolinėmis grupėmis. Būtina užtikrinti tinkamą krešėjimo slopinimą heparinu (taip pat žr. pirmiau).

**Todėl prieš skiriant aprotiną pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kurie turi rizikos veiksnių (pvz., kartu gydomiems aminoglikozidais), rekomenduojama atidžiai pasverti rizikos ir naudos santykį.**

Mirtingumas

Informacija apie mirtingumą atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu pateikta 5.1 skyriuje.

...

2008 m. paskelbtoje Fergusson ir kt. publikacijoje buvo analizuojami atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo, kraujo išsaugojimo naudojant antifibrinolitikus atsitiktinių imčių tyrimo (BART) duomenys, ir pranešta apie didesnę aprotininiu gydytų pacientų mirtingumą, palyginti su tais, kurie buvo gydomi traneksamo rūgštimi arba aminokaprono rūgštimi.

...

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aprotininas turi nuo dozės priklausomą slopinamąjį poveikį trombolizinių medžiagų, pvz. streptokinazė, urokinazė, alteplazė (r-tPA), veikimui. **Ypatingas dėmesys dėl krešėjimo turi būti skiriamas pacientams, vartojantiems aktyvius trombolizinius vaistinius preparatus, kurie yra aprotinino taikiniai.**

Inkstų funkcijos sutrikimą gali sukelti aprotininas, ypač pacientams, kurie jau turi inkstų funkcijos sutrikimą. **Stipraus nefrotoksinio profilio vaistiniai preparatai** (pvz., ~~A~~aminoglikozidai **ir renino-angiotenzino-aldosterono sistemos inhibitoriai**) yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnys. **Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas pacientų, gydomų aprotininiu arba kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti inkstų funkcijos sutrikimą, inkstų apsaugai.**

...

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Vaistinio preparato saugumo tyrimų rezultatų santrauka

Aprotinino saugumas buvo įvertintas daugiau nei 45 II ir III fazės tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 3800 aprotininiu gydytų pacientų. Iš viso apie 11 proc. aprotininiu gydytų pacientų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos. Sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo miokardo infarktas. **Aprotinino saugumas buvo stebimas NAPaR nuo 2016 m. vasario mėn. iki 2020 m. lapkričio mėn. Iš įtrauktų 6 682 pacientų nepageidujamų reakcijų į vaistinį preparatą dažnis buvo 1,1 proc.** Nepageidaujamos reakcijos turi būti aiškinamos chirurginėje aplinkoje.

*Nepageidujamų reakcijų santraukos lentelė*

Nepageidujamos reakcijos į vaistą, pagrįstos visais placebo kontroliuojamais klinikiniais tyrimais su aprotininiu, suskirstytos pagal CIOMS III dažnio kategorijas (aprotininas n=3817 ir placebo n=2682; būklė: 2005 m. balandžio mėn.) **ir pagrįstos NAPaR**, išvardytos toliau esančioje lentelėje:

Nežinoma: negalima įvertinti pagal turimus duomenis.

MedDRA standartinės sistemos organų klasė	<b><u>Dažnos</u></b> $\geq 1/100$ iki $< 1/10$	<b><u>Nedažnos</u></b> $\geq 1/1,000$ iki $< 1/100$	<b><u>Retos</u></b> $\geq 1/10,000$ iki $< 1/1,000$	<b><u>Labai retos</u></b> $< 1/10,000$
Imuninės sistemos		<b><u>Alerginė reakcija</u></b>	Alerginė reakcija Anafilaksinė /	Anafilaksinis šokas (gali būti

sutrikimai		<b><u>Anafilaksinė / anafilaktoidinė reakcija</u></b>	anafilaktoidinė reakcija	pavojingas gyvybei)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos Koagulopatija
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija Vainikinių arterijų okliuzija / trombozė Miokardinis infarktas Perikardo efuzija		
Kraujagyslių sutrikimai		Trombozė, <b><u>embolinis insultas</u></b>	Arterijų trombozė (ir galimi būdingi pasireiškimai gyvybiškai svarbiuose organuose, tokiuose kaip inkstai, plaučiai ar smegenys), <b><u>Plaučių embolija</u></b>	Plaučių embolija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Oligurija, <b><u>ūminis inkstu pažeidimas</u></b> ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų kanalėlių nekrozė		
Bendrieji sutrikimai arba ir reakcijos injekcijos vietoje				Reakcijos injekcijos ir infuzijos vietoje Infuzijos vieta (trombo) flebitas
<b><u>Tyrimai</u></b>	<b><u>Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje</u></b>			

\* Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, gautos iš ataskaitų po pateikimo rinkai, spausdinamos paryškintu kursyvu.

...



## 5.1 Farmakodinaminės savybės

...

**Šiaurės šalių aprotinino pacientų registras (NAPaR) – daugiacentris, neintervencinis, aktyvios priežiūros peregistracinis tyrimas, kurio tikslas, be kitų rezultatų, įvertinti pasekmių saugumui dažnumą. 1384 pacientų pogrupis, kuriems buvo atliktas CABG (iCABG), buvo gydomas aprotininu. Mirtinumas ligoninėje siekė 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %). Miokardo infarkto ir tromboembolinių atvejų (TEE) dažnis buvo atitinkamai 0,9 % (95 % CI: 0,39 %, 1,39 %) ir 2,5 % (95 % CI: 1,63 %, 3,28 %). Inkstų funkcijos sutrikimo (pooperacinis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas >0,5 mg/dl) ir inkstų nepakankamumo (pooperacinis kreatinino koncentracijos serume padidėjimas >2,0 mg/dl) dažnis buvo atitinkamai 2,7 % (95 % CI: 1,82 %, 3,55 %) ir 0,15 % (95 % CI: 0,02 %, 0,54 %). Per 24 valandas po procedūros 1,3 % (95 % CI: 0,73 %, 1,96 %) pacientų buvo pakartotinai ištirti dėl kraujavimo. Palyginti su istoriniais literatūros duomenimis, NAPaR rezultatai iš esmės atitiko žinomus aprotinino saugumo tyrimų rezultatus pagal patvirtintą indikaciją.**

**Pakeitimai, kurie turi būti įtraukti į atitinkamas pakuotės lapelio dalis** (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, išbrauktas tekstas ~~pabrauktas~~).

### 4. Galimas šalutinis poveikis

...

Kitas šalutinis poveikis yra:

**Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų**

- **sutrikusi inkstų funkcija (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje)**

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų

- skausmas krūtinėje (miokardo išemija, vainikinių arterijų okliuzija / trombozė), širdies priepuolis (miokardo infarktas)
- širdies skysčio nutekėjimas į aplinkinę kūno ertmę (perikardo efuzija)
- trombas (trombozė)
- **sumažėjęs arba sutrikęs smegenų aprūpinimas krauju (insultas)**
- inkstų ligos (ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų kanalėlių nekrozė)
- mažesnis šlapinimasis nei įprastai
- **sunki alerginė reakcija (anafilaksinė / anafilaktoidinė reakcija)**

Retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų

- trombas kraujagyslėse (arterijose)
- **trombas plaučiuose (plaučių embolija)**
- ~~—sunki alerginė reakcija (anafilaksinė / anafilaktoidinė reakcija)~~

Labai retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 pacientų

- patinimas injekcijos vietoje arba aplink ją (reakcijos injekcijos ir infuzijos vietoje, infuzijos vieta (tromboflebitas))

~~— trombas plaučiuose (plaučių embolija)~~

- sunkus kraujo krešėjimo sutrikimas, sukeliantis audinių pažeidimą ir kraujavimą (diseminuota intravaskulinė koaguliacija)
- nenormalus kraujo krešėjimas arba nekrešėjimas (koagulopatija)
- sunkus alerginis šokas (anafilaksinis šokas), kuris gali būti pavojingas gyvybei

### **III priedas**

#### **Registracijos pažymėjimo (-ų) galiojimo sąlygos**

**Vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios medžiagos intraveninio aprotinino, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimai, kuriuos būtina atlikti atsižvelgiant į neintervencinio įpareigotojo PST galutinę ataskaitą**

Registruotojas (-ai) turi pakeisti šią (-ias) sąlygą (-as) (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**)

Registruotojo (-ų) DHPC (tiesioginis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams), registro ir riboto platinimo sąlygas pakeičia šios sąlygos, kurios turi būti įvykdytos per nurodytą laikotarpį:

**Registruotojas per 6 mėnesius turi pateikti nacionalinių kompetentingų institucijų patvirtinimui mokomosios programos turinį ir formatą, taip pat ryšio priemones, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.**

**Mokomąją programą siekiama sumažinti intraveninio aprotinino vartojimą ne pagal patvirtintas indikacijas ir informuoti sveikatos priežiūros paslaugų teikėjus apie pagrindinę jo riziką ir tinkamo krešėjimo slopinimo užtikrinimą jo vartojimo metu.**

**Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama intraveniniu aprotininiu, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikimasi, išrašys, dozuos ar naudos intraveninį aprotiną, turėtų galimybę naudotis šiuo mokomuoju paketu:**

**Mokomoji medžiaga gydytojams:**

● **Preparato charakteristikų santrauka**

● **Sveikatos priežiūros specialistų vadovas (su aiškinamuoju raštu, jei taikoma), kuriame yra šie pagrindiniai elementai:**

- **Aprotinino naudos ir rizikos santykis nenustatytas jokioms indikacijoms, išskyrus patvirtintas indikacijas. Vis dar neaišku, koks aprotinino vaidmuo mirštamumo ir sunkaus kraujavimo rizikai, kai jis vartojamas ne pagal patvirtintas indikacijas, todėl aprotinino negalima vartoti, kai CABG operacija sujungiama su kita širdies ir kraujagyslių operacija.**
- **Pagrindinė rizika, susijusi su aprotinino vartojimu, ir aprotininiu gydomų pacientų tinkamo krešėjimo slopinimo stebėjimo svarba.**

**Be to, registruotojai, turintys RVP, per šešis mėnesius turi pateikti atnaujintą RVP savo nacionalinei kompetentingai institucijai, kad būtų išspresti šie klausimai:**

● **pirmiau esantys atnaujinimai**

● **mokomosios medžiagos gydytojams efektyvumo vertinimas**

● **visapusiškas RVP atnaujinimas**

**IV priedas**  
**Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis**

## Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. gruodžio 20 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2024 m. sausio 20 d.