

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Pentrox® przeznaczone do publicznej wiadomości

VI. 2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Penthrox® stosuje się w celu łagodzenia dolegliwości bólowych u przytomnych dorosłych w sytuacjach nagłych, zanim zostaną przewiezieni do szpitala lub do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR).

W latach 2011-12 i 2012-13 spośród wszystkich pacjentów zarejestrowanych na SOR około 24% zostało przywiezionych przez ambulanse lub helikoptery.¹ Na podstawie informacji przekazanych przez Centrum Informacji Zdrowia i Opieki Społecznej w Wielkiej Brytanii w latach 2012-13 odnotowano w sumie 18 005 535 przypadków wymagających interwencji na szpitalnym oddziale ratunkowym. Na podstawie rejestru przyjęć wg postawionego rozpoznania, około 32,4% osób na SOR dużym prawdopodobieństwem wymagało złagodzenia bólu pourazowego.

W dużym badaniu², w którym oceniano leczenie bólu u pacjentów w wieku powyżej 15 lat w 50 oddziałach ratunkowych we Francji włączono łącznie 11 670 pacjentów spośród których 7265 zgłosiło ból przy rejestracji w oddziale. Wśród tych pacjentów 54% (3793 z 7265) miało uraz co oznacza, że ból z powodu urazu odczuwało 33% dorosłych pacjentów. W innym badaniu³ prowadzonym w 2010 r. przez 2 miesiące w 11 oddziałach ratunkowych we Francji 40% pacjentów (545 z 1352) miało uraz – z nich 76% raportowało ból. Oznacza to, że ogólnie 30% pacjentów doświadczało bólu z powodu urazu.

Dane z Francji są podobne do danych uzyskanych w Wielkiej Brytanii.

Około 75% pacjentów, którzy zostali przyjęci na oddziale ratunkowym w Wielkiej Brytanii w latach 2012-2013, miało ponad 18 lat. Są to pacjenci, którzy mogą potencjalnie korzystać z leku Pentrox®. Zakres aktualnie stosowanych leków w leczeniu bólu, wedle doświadczeń pacjentów, szczególnie w warunkach przed przyjęciem do szpitala i nagłych obejmuje np. Entonox (50% podtlenek azotu, 50% tlenu), iniekcje doustne formy morfiny, donosowy fentanyl, ibuprofen, paracetamol i dihydrokodeina.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Główne badanie mające na celu wykazać korzyści wynikające z leczenia Pentrox® zostało przeprowadzone w licznych oddziałach ratunkowych w szpitalach w Wielkiej Brytanii. Objęło ono 298 pacjentów, z których 149 otrzymało lek Pentrox® w celu złagodzenia bólu. Pozostałych 149 pacjentów otrzymało placebo, tj. leczenie, które zostało oznakowane jak lek Pentrox®, ale nie zawierało substancji łagodzącej ból.

Poziom natężenia bólu, zgłaszany przez pacjentów, był rejestrowany po 5, 10, 15 i 20

¹NHS Accident and Emergency Attendances, 2012-13

²Gueant et al. (2011, Feb). Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *European Journal of Anaesthesiology*, 28(2), 97-105.

³Boccard et al. (2011). Prise en charge de la douleur chez l'adulte dans des services d'urgences en France en 2010. *Annales francaises de medecine d'urgence*, 1(5), 312-9

minutach od chwili otrzymania leku Pentrox® lub placebo. Zasadniczo, wyniki badania wykazały znaczący efekt podania leku Pentrox®; największy efekt przeciwbólowy zaobserwowano po 15 minutach. U 51,0% pacjentów wystąpiło klinicznie istotne zmniejszenie natężenia bólu w ciągu 5 minut od podaniu leku Pentrox® w porównaniu do 23,5% pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem 84,6% pacjentów w grupie Pentrox® doświadczyło złagodzenia bólu po 1-10 inhalacjach w porównaniu do 51% pacjentów w grupie placebo.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Większość pacjentów objętych badaniem kluczowym i badaniami wspierającymi stanowili dorośli rasy białej. Nie ma podstaw by sądzić, że u dorosłych pacjentów innych ras a także pacjentów w podeszłym wieku uzyskano by inne wyniki.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczne uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	Metoksyfluran historycznie był stosowany do znieczulenia podczas operacji i zabiegów lub aby wprowadzić pacjenta w stan nieświadomości by zapobiec bólowi i dyskomfortowi. Metoksyfluran to halogenowany anestetyk węglowodorowy posiada zatem działania właściwe dla tej klasy leków. W rzadkich przypadkach podczas stosowania w dużych dawkach jako środek znieczulający i jeszcze rzadziej, kiedy stosowany był w mniejszych dawkach w celu złagodzenia bólu metoksyfluran powodował uszkodzenie wątroby (zapalenie wątroby). Uszkodzenie wątroby często ustępowało bez potrzeby wdrożenia leczenia o ile wstrzymano podawanie metoksyfluranu. W przypadku użycia małych dawek wymaganych do uzyskania ulgi w bólu metoksyfluran powoduje	Osoba podająca metoksyfluran powinna porozmawiać z pacjentem przed użyciem leku, jeśli u pacjenta występują: • problemy z wątrobą Metoksyfluran nie może być podawany pacjentom, którzy mieli problemy z wątrobą wynikające z wcześniejszej ekspozycji na metoksyfluran lub inne leki z tej samej klasy, o których wiadomo, że powodują uszkodzenie wątroby, np. halotan. Pacjenci powinni powiedzieć lekarzowi niezwłocznie jeśli mają jakkolwiek z następujących objawów: • utrata apetytu; • mdłości (mdłości); • wymioty;

	niezwykle niskie ryzyko uszkodzenia wątroby. Metoksyfluranu nie wolno stosować u pacjentów, u których wcześniej wystąpiło uszkodzenie wątroby po podaniu metoksyfluranu lub po podaniu innych leków, które mogą uszkodzić wątrobę na przykład halotan.	• zażółcenie skóry i / lub oczu (żółtaczka); • ciemne zabarwienie moczu; • jasnobrązowe stolce; • ból / ból lub wrażliwość na dotyk po prawej stronie brzucha (poniżej żeber). U pacjentów z uszkodzeniem wątroby lub w sytuacji gdy występuje ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby osoba podająca lek powinna rozważyć przepisywanie metoksyfluranu nie częściej raz na 3 miesiące.
Interakcje z lekami indukującymi enzymy CYP	Metoksyfluran jest metabolizowany w wątrobie, przy udziale enzymów wątrobowych.	Należy unikać podawania leku Pentrox jednocześnie z niektórymi lekami i substancjami o znanym działaniu zakłócającym działanie enzymów z grupy CYP 2E1 i w pewnym stopniu CYP 2A6.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Wpływ na nerki (Nefrotoksyczność)	Wpływ na nerki obserwowano jedynie wówczas, gdy metoksyfluran podawano historycznie w wysokich dawkach podczas operacji lub zabiegów lub w przypadku wykorzystywania do wywołania utraty świadomości, aby zapobiec bólowi i dyskomfortowi. Nie zaobserwowano żadnego wpływu na nerki podczas podawania metoksyfluranu w małych dawkach. Gdy metoksyfluran ulega rozpadowi w organizmie, poziomy powstających w efekcie produktów (metabolitów) są dużo poniżej poziomów, co których wykazano w badaniach na zwierzętach, że są toksyczne, i poziomy te szybko ulegają obniżeniu. Istnieją pewne dowody wskazujące na to, że metabolit pod nazwą <i>nieorganiczny fluorek</i> może uszkadzać nerki. Łączne wyniki 8 badań z

	odpowiadającymi wynikami w zakresie poziomów fluorku organicznego przed i po uśmierzeniu bólu za pomocą metoksyfluranu podczas porodu porównano z poziomami nieorganicznego fluorku u pacjentów, którzy nie otrzymali środka uśmierzającego ból. Wyniki wykazały, że długotrwałe podawanie metoksyfluranu zwiększało poziom tej substancji chemicznej. Jednakże poziomy tej substancji chemicznej u pacjentów otrzymujących metoksyfluranu w celu uśmierzenia bólu są dużo niższe niż ilość, która może powodować uszkodzenie nerek. Nie znaleziono żadnych dowodów na uszkodzenie nerek podczas głównego badania klinicznego. W innym badaniu (Badanie 06/61), poziomy fluorku były wyższe u pacjentów, którzy otrzymali leczenie metoksyfluranem w porównaniu z pacjentami, którym podawano „fałszywy” lek, jednak nie odnotowano żadnych oznak, które wskazywałyby na uszkodzenie nerek. W innym badaniu obejmującym 247 pacjentów, u których wystąpił nagły, silny ból pleców, który może być spowodowany kamieniami nerkowymi (kolka nerkowa), zostali przewiezieni karetką do szpitala w zachodniej Australii i otrzymali metoksyfluran, nie odnotowano podwyższonego ryzyka uszkodzenia nerek u pacjentów, którzy otrzymali metoksyfluran w porównaniu z tymi, którzy go nie otrzymali. Poza tym czas potrzebny do pierwszego ujawnienia się choroby nerek u pacjentów, którzy otrzymali metoksyfluran i tych, którzy go nie otrzymali, był podobny. Metoksyfluranu nie można stosować u pacjentów, którzy mają problemy z nerkami (zaburzenia czynności nerek) lub u pacjentów, u których nerki nie działają (niewydolność nerek).
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	Nie zaobserwowano istotnego wpływu na oddychanie lub krążenie krwi po podaniu metoksyfluranu w celu uśmierzenia bólu. W jednym z badań nie wykazano żadnego szkodliwego wpływu na tętno, liczbę oddechów na minutę czy na ciśnienie krwi podczas skurczu serca (skurczowe ciśnienie krwi). Potencjalny wpływ na ciśnienie krwi i wpływ na częstość akcji serca są znanymi działaniami typowymi dla grupy leków, gdy metoksyfluran podawano w przeszłości w dużych dawkach podczas operacji w celu wywołania utraty świadomości, aby zapobiec bólowi i dyskomfortowi. Nie wydają się one być istotne przy dawkach stosowanych do uśmierzania bólu. Nie istnieje żaden szczególny wzorzec w zakresie poziomów ciśnienia po podaniu metoksyfluranu w

	celu uśmierzenia bólu w różnych grupach wiekowych. Potencjalnie ryzyko może jednak być wyższe w przypadku osób starszych z niskim ciśnieniem krwi i wolną częstością akcji serca (poniżej 60 uderzeń na minutę). Niskie ciśnienie krwi i wolna częstość akcji serca mogą skutkować upadkami i innymi negatywnymi skutkami zdrowotnymi szczególnie u osób starszych. Badanie MEOF-003 przeprowadzono, aby ocenić zmiany w przewodzeniu impulsów elektrycznych w sercu po podaniu jednej dawki metoksyfluranu wyższej niż przepisana przez lekarza. Nie zaobserwowano żadnych oznak zmiany częstości akcji serca, przewodzenia impulsów elektrycznych czy struktur serca. Metoksyfluranu nie wolno podawać pacjentom z istotnymi problemami z układem krążenia.
Wpływ na układ oddechowy	Nie zaobserwowano istotnego wpływu na oddychanie po podaniu metoksyfluranu w celu uśmierzenia bólu. W jednym z badań nie wykazano żadnego szkodliwego wpływu na tętno, liczbę oddechów na minutę czy na ciśnienie krwi podczas skurczu serca (skurczowe ciśnienie krwi). Metoksyfluranu nie wolno podawać pacjentom z istotnymi problemami z oddychaniem.
Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy	Metoksyfluran jest halogenowanym węglowodorem i wywołuje działania typowe dla tej klasy leków na część układu nerwowego składającą się z mózgu i rdzenia kręgowego (ośrodkowy układ nerwowy), w tym: • ospałość i senność (sedację); • uczucie wyjątkowego szczęścia (euforię); • utratę pamięci (amnezję); • zdolność koncentracji; • zmianę koordynacji mięśniowej; • zmianę nastroju. Wszystkie leki do znieczulenia ogólnego mogą potencjalnie wywoływać depresję części układu nerwowego obejmującej mózg i rdzeń kręgowy (depresja ośrodkowego układu nerwowego), która może skutkować obniżoną liczbą oddechów na minutę, obniżoną częstością akcji serca i utratą przytomności, potencjalnie prowadząc do śpiączki lub zgonu. Wykazano, że metoksyfluran osłabia zdolność

	koncentracji i wpływa na postrzeganie czasu. W przypadku stosowania w celu uśmierzenia bólu w kontrolowanym środowisku, to ryzyko jest ograniczone poprzez samodzielne podawanie i może być szybko opanowane przez lekarza. Często informowano o wpływie metoksyfluranu na ośrodkowy układ nerwowy u pacjentów w badaniach klinicznych. Najczęstszymi nieciężkimi reakcjami były na przykład zawroty głowy, senność/ospałość (nadmierna senność), utrata pamięci (amnezja) i są one zasadniczo łatwo odwracalne (pacjent przestanie używać inhalatora w przypadku wystąpienia senności/ospałości). Istnieją trzy ciężkie reakcje związane z wpływem na ośrodkowy układ nerwowy w bazie danych dot. bezpieczeństwa od lat 1970-tych. Jeden pacjent zgłosił problem dotyczący reakcji z ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, ospałość/senność, uczucie splątania i zaburzona orientacja), któremu towarzyszyły obniżone poziomy tlenu we krwi i pozbawienie organizmu dostatecznej podaży tlenu. Pacjent wrócił do zdrowia bez konsekwencji. Nie wiadomo, jaki był stopień ciężkości stanu ani czy inne leki mogły spowodować reakcję. Nie wiadomo, jak ciężkie były dwa inne przypadki (wpływ na zdolność zapamiętywania i utratę pamięci; zaburzenia świadomości, złe samopoczucie i wymioty). Jednak w tym drugim przypadku podejrzewano również, że reakcję spowodował siarczan morfiny. Pomimo faktu, że metoksyfluran był powszechnie podawany w innych krajach, dane dotyczące stopnia ciężkości wpływu na ośrodkowy układ nerwowy są ograniczone. W badaniu MEOF-001 (które obejmowało również starszych pacjentów), zgłoszone działania niepożądane podobnego typu były w większości łagodne lub umiarkowane. Ryzyko jest ograniczone poprzez samodzielne podawanie i może być szybko opanowane przez fachowego pracownika opieki zdrowotnej. Ryzyko może być wyższe u osób z zaburzeniami świadomości. Lekarz nie może przepisywać metoksyfluranu pacjentom z zaburzeniami świadomości.
Hipertermia złośliwa	Hipertermia złośliwa jest stanem zagrażającym życiu, który jest uwarunkowany genetycznie i powoduje szybki wzrost temperatury ciała (gorączkę) i skurcze mięśni o dużym nasileniu, gdy dotknięta osoba otrzyma leki należące do tej samej klasy co metoksyfluran. Z uwagi na zgłoszenie otrzymane przez australijską grupę ds. nadzoru nad lekami (Therapeutic Goods Administration), opisujące pacjenta, który tego doświadczył, metoksyfluran nie może być podawany pacjentom, co do których wiadomo, że odziedziczyli lub prawdopodobnie odziedziczyli hipertermię złośliwą. Z uwagi jednak

	na inne potencjalne przyczyny nie jest jasne, czy to metoksyfluran wywołał hipertermię złośliwą. Istotność tego rzadkiego zjawiska w przypadku podawania metoksyfluranu w celu uśmierzania bólu jest ograniczona.
Potencjał uzależniający	Metoksyfluran jest halogenowanym węglowodorem i wywołuje działania typowe dla tej klasy leków na część układu nerwowego obejmującą mózg i rdzeń kręgowy (ośrodkowy układ nerwowy), w tym: • ospałość i senność (sedację); • uczucie wyjątkowego szczęścia (euforię); • utratę pamięci (amnezję); • zdolność koncentracji; • zmianę koordynacji mięśniowej; • zmianę nastroju. Samodzielne podawanie metoksyfluranu w dawkach stosowanych do uśmierzania bólu będzie ograniczone poprzez wystąpienie tych działań typowych dla grupy leków, takich jak ospałość czy senność (sedacja). Penthrox[®] jest podawany samodzielnie pod nadzorem (i z pomocą w razie konieczności) osoby przeszkolonej w jego podawaniu lub opiece w nagłych wypadkach przy użyciu podręcznego Inhalatora Penthrox[®]. Lek wydawany wyłącznie na receptę. Nadużywanie może stwarzać istotne ryzyko dla osoby nadużywającej i może skutkować przedawkowaniem i jego konsekwencjami.
Interakcje z lekami indukującymi enzymy CYP	Metoksyfluran ulega rozkładowi w organizmie pod wpływem pewnych enzymów wątrobowych. Należy unikać podawania produktu leczniczego Penthrox z pewnymi lekami i substancjami, co do których wiadomo, że wpływają na aktywność tych enzymów wątrobowych (CYP 2E1 i do pewnego stopnia CYP 2A6), jeśli są podawane jednocześnie z metoksyfluranem (alkohol, izoniazyd, fenobarbital czy ryfampicyna).
Ekspozycja środowiskowa na metoksyfluran pracowników opieki zdrowotnej podających leki	Metoksyfluran wyparowuje podczas przygotowywania inhalatora i w okresie późniejszym. Jeśli pacjent używa go w schemacie przerywanym, stale wyparowuje on do atmosfery i może być obecny w małych stężeniach w zamkniętym środowisku (takim jak ambulans). Metoksyfluran może również ulec uwolnieniu do atmosfery, jeśli pacjent nie wydycha powietrza przez ustnik Inhalatora Penthrox. W Europie Penthrox[®] będzie podawany jedynie za pomocą Inhalatora

	Penthrox[®] ze specjalną komorą AC, która wychwytuje wydychany metoksyfluran, ograniczając ekspozycję środowiskową. W Australii przeprowadzono dwa badania z udziałem personelu ambulansu z użyciem Inhalatorów Penthrox, które nie mają specjalnej komory AC. Wyniki tych badań wykazały, że metoksyfluran był obecny w atmosferze w poziomach, które nie stwarzały żadnego ryzyka dla fachowego pracownika opieki zdrowotnej. Fachowi pracownicy opieki zdrowotnej, którzy regularnie podają Penthrox pacjentom, nie zgłosili żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.
--	--

Brakujące informacje (*Missing information*)

Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje dotyczące użycia u kobiet w ciąży i karmiących.	Wpływ metoksyfluranu na kobiety w ciąży we wczesnym okresie ciąży lub na nienarodzone dzieci jest nieznany. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków, należy zachować ostrożność w przypadku podawania w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Nie wiadomo, czy metoksyfluran przenika do mleka matki u ludzi. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania metoksyfluranu matce karmiącej.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych informacji na temat sposobu stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich minimalizacji. Jej skrócona wersja napisana potocznym językiem jest dostarczana w formie ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania. Środki w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dołączaną do opakowania dla produktu leczniczego Penthrox[®] można znaleźć na stronie Rejestru Produktów Leczniczych (<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>).

Ten lek posiada specjalne warunki i ograniczenia dla jego bezpiecznego i skutecznego użycia (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Pełne szczegółowe informacje na temat tych warunków i kluczowych elementów każdego materiału edukacyjnego można znaleźć

w Załączniku II druków informacyjnych, które są opublikowane na stronie EPAR Pentrox; to, w jaki sposób są one wdrażane w każdym kraju będzie jednak zależeć od porozumienia pomiędzy wytwórcą a krajowym organem.

Te dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dotyczą wszystkich wymienionych wyżej zagrożeń i obejmują materiały edukacyjne i szkoleniowe dla pracowników opieki zdrowotnej. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie organizować edukację w zakresie użycia produktu leczniczego Pentrox® od momentu wprowadzenia produktu na rynek i będzie koncentrować się na wszystkich istotnych zagrożeniach (zidentyfikowanych i potencjalnych), aby pomóc fachowym pracownikom opieki zdrowotnej w sposób szybki i niezawodny identyfikować wszelkie przeciwwskazania lub środki ostrożności, minimalizować możliwość wystąpienia ryzyka i w ten sposób optymalizować stosunek korzyści do ryzyka dla pacjenta.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Badanie/ działanie (włączając numer badania)	Cel/przedmiot badania	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa/ skuteczności	Status	Planowana data złożenia raportu częstkowego i końcowego
Badanie PASS	Ocena ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności i nefrotoksyczności wskutek podawania metoksyfluranu (Pentrox®) w celu uśmierzania bólu na szpitalnych oddziałach ratunkowych	Hepatotoksyczność i nefrotoksyczność	Planowane	Końcowy raport z badania w ciągu 3 miesięcy od zakończenia badania
Badanie	Ocena skuteczności dodatkowych materiałów edukacyjnych (element minimalizowania ryzyka) przygotowanych dla leku Pentrox (metoksyfluran):	Hepatotoksyczność Nefrotoksyczność Wpływ na układ sercowo-naczyniowy Wpływ na układ oddechowy Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy Hipertermia złośliwa Potencjał uzależniający Interakcje z lekami	Planowane	Końcowy raport z badania w ciągu 2 miesięcy od zakończenia badania

	badanie ankietowe dla fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów	indukującymi enzymy CYP Ekspozycja środowiskowa na metoksyfluran fachowych pracowników opieki zdrowotnej podających środek		
--	--	---	--	--

Badania, które są warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Żadne z powyższych badań nie jest warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja 1.0 –2.0

Wskutek zmian w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta, zaktualizowano stosowne punkty niniejszego planu zarządzania ryzykiem związane z potencjalnym uszkodzeniem nerek i interakcjami z lekami.

Wprowadzono zmiany w zakresie badania PASS mającego ocenić ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności i nefrotoksyczności wskutek podawania metoksyfluranu (Penthrox®) w celu uśmierzania bólu na szpitalnych oddziałach ratunkowych.

Wprowadzono zmiany w zakresie badania mającego ocenić skuteczność produktu leczniczego Penthrox (metoksyfluran).

Wersja 2.0 – 2.1

Punkt	Aktualizacja
Nr wersji	Wersja 2.0 do Wersji 2.1
Część I Opis Produktu	Załącznik 6 (aktualizacja daty zatwierdzenia i wersji badania ankietowego PASS)
	Aktualizacja imienia i nazwiska osoby odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (QPPV); aktualizacja osoby do kontaktu i danych kontaktowych
	Aktualizacja opisu wersji, włącznie z ostatnią wersją i numerem procedury
Załącznik 6	Aktualizacja ram czasowych badania PASS i badania ankietowego PASS Obejmuje datę zatwierdzenia i numer wersji badania ankietowego PASS. Brak zmiany protokołu dostarczonego w planie zarządzania ryzykiem wersja 2.0, Załącznik 6.2
Załącznik 10	Wyjaśnienie proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Wersja 2.0 – 2.1

Punkt	Aktualizacja
Nr wersji	Wersja 2.1 do Wersji 2.2
Załącznik 10	Wyjaśnienie, że materiały edukacyjne mogą różnić się w zależności od kraju członkowskiego UE - na życzenie SE w dniu 145 w procedurze UE UK/H/6350/001/DC
Załącznik 11	Wyjaśnienie, że materiały edukacyjne mogą różnić się w zależności od kraju członkowskiego UE, a dostarczone propozycje stanowią jedynie przykład - na życzenie SE w dniu 145 w procedurze UE UK/H/6350/001/DC

Wersja 2.2 – 2.3

Punkt	Aktualizacja
Nr wersji	Wersja 2.2 do Wersji 2.3
Załącznik 10	Następujący tekst usunięty na prośbę RMS (MHRA) w dniu 180 oceny w procedurze UE UK/H/6350/001/DC: - stwierdzenie „Wymagania w zakresie materiałów edukacyjnych mogą różnić się w krajach członkowskich UE w zależności od sytuacji krajowych lub praktyk / wytycznych w zakresie leczenia. Materiały edukacyjne opracowano zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu UK/H/5542/01/DC dla Wielkiej Brytanii, Irlandii, Francji i Belgii.”
Załącznik 11	Następujący tekst usunięty na prośbę RMS (MHRA) w dniu 180 oceny w procedurze UE UK/H/6350/001/DC: - Stwierdzenie w nagłówku „o ile dotyczy”