

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА АС, порошок для розчину для інфузій по 200 мг
(voriconazole)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування № 1: Профілактика інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у реципієнтів із групи високого ризику.

Гемопоетичні стовбурові клітини - це незрілі клітини, з яких утворюються клітини крові. Ці клітини знаходяться в кістковому мозку, крові. При лікуванні протираковими препаратами або опроміненням ці клітини руйнуються, тому після лікування хворим пересаджують донорські стовбурові клітини, які потрапляють в кістковий мозок та починають виробляти нові клітини. При трансплантації часто приєднуються грибкові інфекції.

Поширеність - щорічно в світі виконується 40-50000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин. В США за останні 30 років 1 мільйон пацієнтів отримали лікування власними стовбуровими клітинами. В 2012 р. Європейська асоціація з трансплантації кісткового мозку оголосила про мільйонного пацієнта, якому була здійснена трансплантація стовбурових клітин периферичної крові.

Частота грибкових інфекцій після трансплантації – 10 % та вище.

Супутні захворювання – злоякісні хвороби крові, злоякісні захворювання, аутоімунні захворювання, хвороби нервової системи, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту, нирок.

Фактори ризику – застосування гормонів, антибіотиків, протипухлинних препаратів; наявність венозних катетерів; захворювання шлунково-кишкового тракту,

Лікування – протигрибкові препарати.

Показання до застосування № 2: Інвазивний аспергильоз.

Інвазивний аспергильоз викликається пліснявими грибами *Aspergillus*, проявляється ураженням органів дихання. Смертність 30-95 %.

Поширеність - зустрічається в усіх регіонах світу, складаючи 5–10 % серед хронічних захворювань органів дихання. За результатами Національного центру статистики охорони здоров'я США, відмічено зростання смерті від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень), летальність від аспергильозу до 35,7 % .

Щорічно від 1 до 2 випадків на 100000 населення.

Зустрічається в 5-13 % після пересадки кісткового мозку; 5-25 % після пересадки серця, легень; 10-20 % після отримання хіміотерапії.

Демографічні дані – віковий розподіл узгоджується з рівнем різних супутніх захворювань.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання; злоякісні захворювання крові; хронічні захворювання легень, серцево-судинної системи; СНІД, цукровий діабет, захворювання суглобів та сполучної тканини.

Фактори ризику – пересадка органів та кісткового мозку; СНІД; довготривалий прийом гормонів, протипухлинних препаратів, антибіотиків; хронічні захворювання легень; наркоманія; алкоголізм.

Лікування – протигрибкова терапія.

Показання до застосування № 3: Кандемії, що не супроводжуються нейтропенією.

Кандидемія – циркуляція грибка в крові, виникає найчастіше в осіб, які лікуються в умовах медичного стаціонару.

Поширеність – З 1980 по 1990 р. в США частота внутрішньо-лікарняних грибкових інфекцій збільшилась в 2–2,5 рази, частота кандидемії виросла в 5 раз. В 1990-і роки гриби *Candida* знаходились на 4-му місці серед грибків, які найчастіше виявляли у хворих в відділеннях реанімації. Після хірургічних втручань, важких травм – 49 %, при злоякісних захворюваннях крові – 33 %, після антибіотиків -91%, після гормонів -41 %. Кандидемія - найпоширеніша інфекція крові в США. Частота 10-14 на 100 000. Смертність – близько 30 %.

Демографічні дані – частіше хворіють літні люди.

Супутні захворювання – хірургічні операції на органах черевної порожнини; хвороби нирок, шлунково-кишкового тракту; злоякісні захворювання; СНІД; опікова хвороба; цукровий діабет, зараження крові.

Фактори ризику – хірургічні втручання; лікування гормонами, антибіотиками; СНІД; пересадка органів; протезування; наркоманія; сечові та венозні катетери; опіки; травми; недоношені діти, гемодіаліз.

Лікування – протигрибкові препарати.

Показання №4 - Тяжкі інвазивні інфекції, спричинені збудниками виду *Candida* (включаючи *C.krusei*), резистентних до флуконазолу

При певних умовах грибки *Candida* проникають в кров та розповсюджуються в різні органи, внаслідок чого розвиваються тяжкі грибкові інфекції.

Поширеність – За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 1995 році грибковими інфекціями страждало близько 20 % населення планети, на початок XXI сторіччя показник виріс вдвічі, характерне масове розповсюдження грибкових інфекцій. В США 46000 випадків щорічно. За результатами Національного центру статистики охорони здоров'я США, відмічено зростання смерті від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень).

Демографічні дані – частіше хворіють люди старше 60 років.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, хвороби крові, СНІД, опікова хвороба, хвороби нирок, суглобів, цукровий діабет, хірургічні операції на органах черевної порожнини; захворювання шлунко-кишкового тракту.

Фактори ризику – лікування гормонами, протипухлинними ліками, антибіотиками; променева терапія; пересадка органів; протезування; гемодіаліз; катетери (венозні, сечові); наркоманія; СНІД; недоношені діти; обширні опіки; операції на органах черевної порожнини.

Лікування: протигрибкові препарати.

Показання №5 – Тяжкі грибкові інфекції, спричинені видами *Scedosporium* та *Fusarium*.

Збудники *Scedosporium* та *Fusarium* викликають грибкові інфекції, які уражають очі, шкіру та підшкірну клітковину, легені, пазухи, кістки, суглоби, головний мозок.

Захворюваність – За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 1995 році грибковими інфекціями страждало близько 20 % населення планети, на початку XXI сторіччя цей показник виріс вдвічі, що свідчить про масове розповсюдження грибкових інфекцій. Грибкові інфекції є основною причиною смертності у хворих після пересадки органів, злоякісних захворювань крові.

Fusarium є найпоширенішою причиною запалення рогівки ока, зокрема в Індії з 1352 випадків ураження ока в 37 % збудником був грибок.

Демографічні дані – частіше хворіють літні люди.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, злоякісні хвороби крові, хвороби суглобів, органів дихання, серцево-судинної системи, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, СНІД, цукровий діабет.

Фактори ризику – тривале лікування гормонами, протипухлинними препаратами, антибіотиками; СНІД; пересадка органів та кісткового мозку; протезування; наркоманія; сечові та венозні катетери; опіки; травми; хірургічні втручання, імунодефіцитні хвороби.

Лікування - протигрибкові препарати.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність вориконазолу при інвазивному аспергильозі порівнювалась з амфотерицином В в дослідженні 227 пацієнтів. Задовільна відповідь (повна або часткова) у пацієнтів з вориконазолом – 53 % порівняно з 31 % пацієнтів, які приймали препарат порівняння.

Ефективність вориконазолу при кандидемії порівнювалась з амфотерицином В в дослідженні 370 пацієнтів без нейтропенії, з яких 248 застосовували вориконазол. Успішна відповідь спостерігалася у 41 % пацієнтів в обох терапевтичних групах. У вторинному аналізі успішна відповідь становила 65 % та 71 % відповідно. Досліджено 55 пацієнтів з тяжкими інфекціями, спричиненими грибок *Candida*, щодо яких попередня терапія флуконазолом, виявилася неефективною. Успішна відповідь відзначалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова).

В дослідженні в 16 з 28 пацієнтів – успішна відповідь (6 повних відповідей, 10 часткових) з інфекціями, спричиненими *S. apiospermum*, та у 2 із 7 пацієнтів (часткова відповідь) з інфекціями, спричиненими *S. Prolificans*. У 7 з 17 пацієнтів лікування інфекцій *Fusarium* вориконазолом було успішним (3 повних відповіді, 4 часткових).

Профілактика інвазивних грибкових інфекцій – ефективність препарату при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Вориконазол порівнювався з ітраконазолом як первинна профілактика у дослідженні пацієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Дослідження включало 465 пацієнтів. 224 пацієнта отримували вориконазол, 241 пацієнт отримував ітраконазол. Успіх на 180 день спостерігався у 109 (48,7 %) пацієнтів, які приймали вориконазол та у 80 (33,2 %) пацієнтів, які приймали ітраконазол.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ВОРИКОНАЗОЛ - ВІСТА АС, порошок для розчину для інфузій по 200 мг у флаконі:**

- Застосування у період вагітності;
- Застосування у дітей віком до 2 років;
- Застосування не за показаннями;
- Резистентність.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Печінкова токсичність (гепатотоксичність)	Застосування вориконазолу був пов'язано з печінковою токсичністю (підвищення в крові рівня певних ферментів печінки та пошкодження печінки такі як жовтяниця).	В пацієнтів, які отримують вориконазол, необхідно ретельно контролювати печінкову токсичність. Печінкові ферменти повинні контролюватись на початку лікування та через регулярні проміжки часу.

		<p>Лікування повинно тривати короткий час (наскільки це можливо).</p> <p>Якщо печінкові проби стають помітно збільшеними, вориконазол треба відмінити, крім випадків, коли медичне заключення ризику-користь від лікування пацієнта виправдовує продовження використання. Пацієнти, які мають будь-які проблеми з печінкою в минулому, повинні інформувати свого лікаря та можуть потребувати в зменшенні дози.</p> <p>Детальні інструкції можна знайти в короткому описі характеристик препарату.</p>
Зміна серцевого ритму (подовження інтервалу QT)	<p>Застосування вориконазолу був пов'язано з подовженням інтервалу QT (відхилення на електрокардіограмі (ЕКГ), яке називається «синдром подовженого QT»). Іноді застосування вориконазолу з деякими ліками, які можуть впливати на інтервал QT, може збільшувати ризик його розвитку.</p>	<p>Пацієнти, які мають будь-які проблеми в минулому з серцем та які приймають інші ліки, повинні інформувати свого лікаря. Вориконазол має прийматися під додатковим наглядом при прийомі з іншими препаратами, які можуть впливати на QT інтервал. Рівень в крові певних електролітів (натрій, калій, кальцій) необхідно вимірювати перед лікуванням та коригувати при необхідності.</p>
Проблеми з зором	<p>При застосуванні вориконазолу були рідкісні повідомлення про тривалі зорові побічні реакції, включаючи нечіткість зору, неврит зорового нерву (запалення нерва, який посилає сигнали від ока до мозку) та папілоедему (набряк точки, де оптичний нерв приєднується до сітківки). У дослідженнях більшість проблем з зором проходили самостійно та були повністю зворотними, більшість спонтанно проходять протягом 60 хвилин та не були клінічно значущими довготривалими зоровими ефектами.</p>	<p>Пацієнтам необхідно інформувати свого лікаря у разі виникнення проблем із зором. У разі небажаних явищ, пов'язаних з лікуванням (тяжкі або тривалі порушення з боку органів зору), слід розглянути можливість припинення прийому вориконазолу та застосування альтернативних протигрибкових засобів.</p>
Подразнення шкіри	Застосування лікарського	Рекомендується, щоб всі пацієнти,

при наявності світла (фототоксичність)	засобу Вориконазол-Віста пов'язане з проявами фототоксичності, зокрема з такими реакціями, як ластовиння, лентиго, актинічний кератоз, та псевдопорфірією.	включаючи дітей, уникали інтенсивного або тривалого впливу прямого сонячного світла під час лікування вориконазолом і застосовували міри такі, як захисний одяг та сонцезахисний крем з високим фактором захисту від сонця (SPF). Пацієнти, в яких з'являється сонячний опік, важка шкірна висипка під час лікування вориконазолом, повинні негайно повідомити свого доктора. У дітей частота виникнення реакцій фототоксичності є вищою. Якщо у пацієнтів цієї групи спостерігається прогресування уражень в бік плоскоклітинної карциноми шкіри, необхідно вжити посиленних заходів для захисту від сонячних променів. Дітям, що мають ознаки фотостаріння, наприклад, веснянки або лентиго, рекомендується спостереження лікаря-дерматолога та уникнення впливу сонячних променів навіть після припинення застосування лікарського засобу.
Ураження нервів (периферична нейропатія)	Проблеми периферичної нервової системи такі як поколювання чи печіння в руках або ногах спостерігалися рідко під час лікування вориконазолом.	Пацієнти, в яких виникають симптоми, що можуть бути пов'язані з периферичною нейропатією, повинні повідомити свого лікаря для того, щоб можна було зробити додаткове обстеження або скоригувати дозування вориконазолу.
Форма шкірного раку (плоскоклітинна карцинома)	Були повідомлення про плоскоклітинну карциному шкіри у пацієнтів, які лікувались вориконазолом більше 6 місяців, деякі з яких мали попередні фототоксичні реакції; механізм не встановлений.	В пацієнтів, в яких розвиваються фототоксичні реакції, вориконазол повинен бути припинений і пацієнт повинен звернутися до дерматолога. Пацієнти, в яких з'являється біль у кістках, повинні повідомити негайно доктора.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Рак шкіри інших форм (крім плоскоклітинної)	Хоча плоскоклітинна карцинома була пов'язана з вориконазолом, в даний час обмежена інформація про потенційний ризик інших форм шкірного раку (крім

карциноми)	плоскоклітинної карциноми).
Суїцидальні дії та прояви (самогубство та суїцидальні думки)	В клінічних випробуваннях референтного лікарського засобу Vfend було повідомлено про два випадки, пов'язаних з самогубством (одне самогубство та один випадок суїцидальних думок). Жодних факторів ризику або причин на даний момент не встановлено, проте жодна суїцидальна подія з клінічних досліджень не вважалася пов'язаною з лікуванням.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності.	Жодної достатньої інформації про використання вориконазолу у вагітних жінок немає. Дослідження в тварин встановили репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людей невідомий. Вориконазол не слід використовувати під час вагітності, хіба що користь для матері чітко перевищує потенційний ризик для плода.
Застосування у дітей віком до 2 років.	Немає інформації про застосування Вориконазолу у дітей до 2 років. При дослідженні дітей від 2 до 12 років (285 пацієнтів), профіль побічних реакцій був схожий до дорослих. Постмаркетингові дані припустили, що може виникнути більш висока кількість шкірних реакцій (особливо, еритема, почервоніння шкіри) в дітей у порівнянні з дорослими.
Застосування не за зареєстрованими показаннями.	Немає інформації в даний час про використання вориконазолу при незареєстрованих показаннях.
Резистентність (коли грибки стають стійкими до лікування ліками).	Немає інформації в даний час про розвиток резистентності до вориконазолу.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Гепатотоксичність

Заходи з мінімізації ризику: «Гепатотоксичність».
Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку гепатотоксичності.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків
Ключові моменти:
1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на

сайті регуляторного органу.

3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення гепатотоксичності та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Фототоксичність

Заходи з мінімізації ризику: *«Фототоксичність».*

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку фототоксичності.*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення фототоксичності та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Плоскоклітинна карцинома

Заходи з мінімізації ризику: «Плоскоклітинна карцинома».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку плоскоклітинної карциноми.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення плоскоклітинної карциноми та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризиків: «Гепатотоксичність»; «Фототоксичність»; «Плоскоклітинна карцинома».

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу ризику розвитку гепатотоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА АС , порошок для розчину для інфузій по 200 мг.	Виявлення та ефективна мінімізація ризику гепатотоксичності	Гепатотоксичність.	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Фототоксичність.	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

працівникам з приводу ризику розвитку фототоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА АС, порошок для розчину для інфузій по 200 мг.	фототоксичності.			
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу ризику розвитку плоскоклітинної карциноми при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА АС, порошок для розчину для інфузій по 200 мг.	Виявлення та ефективна мінімізація ризику плоскоклітинної карциноми.	Плоскоклітинна карцинома.	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
3.0	22.12.2021	Гепатотоксичність. Фототоксичність. Плоскоклітинна карцинома	Вилучено інформацію щодо лікарських засобів ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та 200мг. ЧАСТИНА I. Загальна інформація, ЧАСТИНА II: Модуль CV. Післяреєстраційний досвід Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки ЧАСТИНА III: ПЛАН З ФАРМАКОНАГЛЯДУ. ЧАСТИНА V: ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ. Введено додаткові заходи мінімізації ризику. Всі частини та додатки доповнено актуальною інформацією, яка внесена у проект інструкції для медичного застосування.
3.1	06.07.2022	Змін в проблемах безпеки не було.	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, ЧАСТИНА II: Модуль CV. Післяреєстраційний досвід Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки ЧАСТИНА III: ПЛАН З ФАРМАКОНАГЛЯДУ. ЧАСТИНА V: ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ

			УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ. Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції (оновлена інформація виділена <i>«бірюзовим кольором»</i>).
3.2	10.10.2022	Змін в проблемах безпеки не було.	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції (оновлена інформація виділена <i>«бірюзовим кольором»</i>).