

## VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Комбінований ЛЗ **Потентокс**, до складу якого входять цефепім та амікацин, використовується для терапії бактеріальної септицемії, різних інфекцій (дихальних шляхів, шкіри та її придатків, сечовидільної системи, кісток і суглобів, органів черевної порожнини), менінгіту та опіків.

*Септицемія (сепсис)*. Не дивлячись на стрімкий розвиток медичної науки, сепсис залишається актуальною проблемою сьогодення. У США кожен рік реєструється більше 750000 випадків тяжкого сепсису, при цьому летальність від цієї патології по різних даним становить від 28 до 50 %. По даним експертів Організації економічної співпраці та розвитку, кожен рік у світі виявляють щонайменш 1,5 млн випадків тяжкого сепсису, а економічні витрати становлять більше 16,7 білліонів доларів США.

За останній час характер мікрофлори при сепсисі істотно змінився. Сепсис викликається, в основному, гнійними мікроорганізмами та їхніми токсинами. Анаеробний сепсис зустрічається дуже рідко. Якщо раніше найбільш частою причиною сепсису був стафілокок, то тепер провідну роль відіграє грам-негативна флора (кишкова паличка, синьогнійна паличка, клебсієла, протей, ентеробактерії, псевдомони), хоча стафілококи і стрептококи не втратили свого значення в етіології цього захворювання [1]. Повторні бактеріологічні посіви крові при сепсисі свідчать про те, що причиною даного захворювання є стафілокок в 50-60% випадків, грам-негативна флора - в 15-20%, стрептокок - у 5-6%, у 25-30% хворих висіяти мікрофлору з крові не вдається [2].

*Інфекції нижніх відділів дихальних шляхів* характеризуються найвищою відсотковою часткою як у дітей, так і у дорослих, призводять до обмеження працездатності на значний період часу, є частою причиною госпіталізації, виникнення ускладнень і хронічних запальних процесів [3]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед основних причин смерті чоловіків (6,3%) і жінок (6,9%) респіраторні інфекції посідають 3-тє місце, поступаючись лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярним захворюванням, а в структурі інвалідності – 2-3 -тє місце – 5,7 і 6,0% відповідно. В Україні за офіційними даними захворюваність дорослих на пневмонію складає 519,7 на 100 тис. населення, а смертність – 10,3 на 100 тис. населення, тобто 2 % від усіх, хто захворів [7].

*Хірургічна інфекція шкіри і м'яких тканин (ХІШМТ)* є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, яка характеризується широким спектром етіологічних чинників, нозологічних форм і клінічних проявів. Впродовж останніх десятиліть важка ХІШМТ поряд із пневмоніями й абдомінальними інфекціями формує тріаду головних джерел розвитку сепсису, на які в структурі причин виникнення септичних станів припадає відповідно 10, 55-60 і 25% [8]. Оцінити реальну поширеність ХІШМТ украй складно. З одного боку, до цієї групи входять позалікарняні інфекції, з іншого – строго облікові різноманітні внутрішньолікарняні інфекції, пов'язані як з оперативними втручаннями на м'яких тканинах тіла, так і з органними/порожнинними операціями [8]. За даними низки дослідників, у хірургічних стаціонарах пацієнти з ХІШМТ становлять близько 36% від усіх хворих із гнійно-запальними захворюваннями, з них 24% припадає на нозокоміальні форми інфекцій.

*Інфекції нирок та сечових шляхів (ІСШ)* є найчисленнішою групою в структурі нефрологічних захворювань і посідають друге-третє місце серед інфекцій організму людини

загалом. На жаль, в Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності ані циститу, ані пієлонефриту. У США з приводу ІСШ реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. Біля 15% з всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються у США амбулаторно, припадають на долю ІСШ, до того ж їх вартість сягає більше 1 мільярда доларів на рік. В Україні щорічно збільшується поширеність ІСШ, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. [11].

Найбільш розповсюджені ІСШ серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Від 50 до 70% жінок принаймні раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40% з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСШ. ІСШ стають дедалі частішим фактором виникнення нозокоміальних інфекцій (майже 35%), і другою, за своєю значущістю, причиною бактеріємії у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. У чоловіків захворюваність на гострий цистит коливається в межах 600 - 800 випадків на мільйон чоловічого населення в рік [10]. ІСШ є найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років та займають друге-третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям.

*Інфекції кісток та суглобів (остеомієліт).* Гематогенний остеомієліт, як правило, розвивається в дитячому віці – 75 % і лише – 25 % у віці старше 16 років. Хворі на гематогенний остеомієліт складають 3-11 % дітей з гнійно- септичними захворюваннями що поступають в хірургічний стаціонар. Летальність при даній патології лишається на рівні 2- 11 % при септичних та септикопіємічних формах захворювання. Гематогенний остеомієліт може вражати будь-яку кістку скелета людини. Але частіше за все процес локалізується у довгих трубчастих кістках (стегнова та велика гомілка), рідше - в пласких та коротких кістках. В трубчастих найчастіше уражається метафіз та діафіз. Проникнення збудника при гематогенному остеомієліті відбувається з первинного вогнища (фурункули, карбункули, панариції, флегмони, абсцеси, бешиха, інфіковані садна та рани, каріозні зуби, тонзиліти та ін.) [12].

*Інфекції органів черевної порожнини (перитоніт, інфекції жовчовивідних шляхів і травного тракту).* Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини і їх ускладнень, оскільки летальність при цих патологічних процесах коливається від 19 до 70% [13]. Інтраабдомінальні інфекції (IAI) у хірургічних стаціонарах, що надають ургентну допомогу, приблизно у 90% випадків мають позашпитальне походження. Для цих інфекцій притаманна поліетіологічність і з залученням як грамнегативних, так і грампозитивних анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Останнім часом значно збільшилася кількість хворих на інфіковані форми панкреонекрозу, перфорацію шлунково-кишкового тракту, травматичне ушкодження органів черевної порожнини та перитоніт різної етіології.

*Менінгіти* – є тяжкими захворюваннями, які при вадах діагностики та за відсутності адекватного лікування можуть мати дуже високі показники летальності. Показники захворюваності на менінгіт не повною мірою відтворюють реальну епідеміологічну ситуацію в світі. Існує інформація, що в розвинених країнах частота бактеріальних менінгітів становить близько 3 випадків на 100 000 осіб, вірусних – близько 10 випадків на 100 000 осіб. Поряд із цим, у країнах з недостатнім розвитком медичної допомоги, наприклад в Африці, поширеність менінгітів, включаючи спорадичні випадки і спалахи захворювання, може сягати кількох сотень випадків на 100 000 осіб. Поширеність менінгітів в Україні коливається у межах 2-6 %, у США – 0,9-1,85 %.

Менінгіт є найбільш поширеною формою нейроінфекції. У розвинутих країнах середня частота гнійних менінгітів складає 3 на 100 тис. населення на рік. В Україні щорічно на менінгіти хворіє від 900 до 1200 дорослих людей, летальність складає 4–15%. Захворювання центральної нервової системи інфекційної природи посідають друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології [15].

За даними ВООЗ, опіки посідають третє місце серед інших травм, а в деяких країнах (США, Японія та ін.) – друге, поступаючись лише транспортним травмам. Актуальність проблеми термічних уражень визначається порівняно високою частотою їх виникнення у побуті і на виробництві, тяжкістю опікової хвороби, складністю і тривалістю лікування таких хворих, високою інвалідизацією та летальністю [17]. Проблема опіків є актуальною і в Україні, оскільки щорічно термічні ураження отримують близько 50 тис. осіб, серед яких 9 тис. осіб - це діти [17-19].

У промислово розвинутих країна найбільша кількість термічних травм виникає в індустріальних регіонах — у працівників виробництва, технологічно пов'язаного з високими температурами (металургія, коксохімія тощо), у країнах, що розвиваються, — серед сільського населення. Загалом, 70 % випадків уражень становлять опіки, отримані в побутових умовах, причому 30—40 % з них припадає на дітей віком до 5 років. Типовими термічними агентами є полум'я (50 %), гарячі пара та рідини (30%) і розпечені тверді предмети (5 %). У 80 % локалізацією опікової травми є кінцівки. Серед різних причин летальності опіки становлять 20 % у дітей і 28 % — у людей похилого і старечого віку [2].

### VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Вже багато десятиліть при серйозних інфекціях застосовують комбінацію цефалоспоринів з аміноглікозидами. Така комбінація забезпечує широкий спектр активності, високу бактерицидну ефективність, проявляє синергічні ефекти, а також зводить до мінімуму розвиток резистентності під час лікування.

Комбінація цефепіму та амікацину показує кращу ефективність, ніж окремо взяті препарати. В дослідженні (Sanjay et al, 2008) вивчали мікробіологічну ефективність фіксованої комбінації цефепім/амікацин порівняно з окремими компонентами (тільки цефепім, тільки амікацин). Ефективність оцінювали на основі аналізу МІК та кривої час/знищення щодо *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*. Як продемонстрували результати, МІК комбінації є суттєво нижчими від МІК окремо взятих компонентів. Отже, поєднання цефепіму з амікацином істотно збільшує протимікробну активність порівняно з окремо взятими компонентами. Подібний характер посилення протимікробної активності свідчить про універсальну (проти різних збудників) синергічну дію обох компонентів фіксованої комбінації цефепіму і амікацину (Sanjay et al, 2008).

Інше дослідження (Szabo et al, 2001) також виявило синергістичну дію цефепіму і амікацину щодо *K. pneumoniae*, які продукують бета-лактамази розширеного спектру (ESBL), які нині набувають дедалі більшого значення у резистентності. Результати цього дослідження продемонстрували оказують не тлише синергічну дію комбінації цефепіму і амікацину, але й найшвидшу бактерицидну дію порівняно з цефепімом, амікацином і карбапенемом.

Також було проведено вивчення ерадикації збудників у пацієнтів з внутрішньолікарняною пневмонією, основним з яких був *Pseudomonas aeruginosa*. Ефективність монотерапії цефепімом порівнювалась із ефективністю комбінації цефепіму та амікацину. Результати

продемонстрували, що було досягнуто повної ерадикації в 91% пацієнтів групи цефепіму+амікацину та лише 70,8% у групі цефепіму (*Chaudhary et al., 2008*).

Як відомо комбінацію цефалоспоринів з аміноглікозидами багато років застосовують в якості емпіричного лікування внаслідок широкого спектру активності. Кілька досліджень вказують на те, що цефалоспорини у комбінації з аміноглікозидами запобігають токсичності аміноглікозидів (*Yazaki et al., 2002*).

Таким чином, застосування цефепіму у комбінації з амікацином призводить до взаємного посилення антибактеріального ефекту. Крім того, антиоксидантні властивості цефепіму профілактують виникнення потенційних побічних ефектів амікацину, характерних для аміноглікозидів та наслідків оксидативного стресу, спричинених інфекційним процесом. Також ЛЗ **Потентокс** відрізняється зручністю у використанні (за рахунок фіксованої комбінації).

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

На підставі наявних на сьогоднішній день даних можна стверджувати про відсутність прогалин у відомостях про ефективність застосування цефепіму у комбінації з амікацином для лікування пацієнтів із бактеріальною септицемією, різними інфекціями (дихальних шляхів, шкіри та її придатків, сечовидільної системи, кісток і суглобів, органів черевної порожнини), менінгітом та опіками. Більше того, немає ніяких підстав вважати, що результати лікування будуть відрізнятися у будь-якій цільовій субпопуляції пацієнтів, беручи до уваги такі фактори як вік, стать або наявність супутньої патології.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Передбачуваність (запобігання)
<i>Реакції гіперчутливості</i>	Оскільки ЛЗ <b>Потентокс</b> – це препарат, що містить цефепім (представником цефалоспоринів IV покоління) та амікацин (напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів), при його застосуванні можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, анафілактоїдні реакції, шкірні висипання, озноб, гіперемію шкіри, гіпертермію, тощо).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Потентокс</b> , включаючи проведення шкірної проби на індивідуальну чутливість до препарату за умов відсутності протипоказань для їх проведення та рекомендований термін внутрішньовенного введення готового розчину препарату (30 – 60 хвилин) дозволяють зменшити ризик виникнення реакцій

		гіперчутливості при застосуванні фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, діючих речовин ЛЗ <b>Потентокс</b> .
<i>Clostridium difficile</i> асоційований коліт (псевдомембранозний коліт).	Оскільки ЛЗ <b>Потентокс</b> – це препарат, що містить цефепім (представником цефалоспоринів IV покоління) та амікацин (напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів), при його застосуванні можуть спостерігатися випадки <i>Clostridium difficile</i> асоційованого коліту (псевдомембранозного коліту). Псевдомембранозний коліт - гостре запалення стінки товстої кишки, пов'язане (асоційоване) з прийомом різних антибіотиків і викликане збудником <i>C. Difficile</i> (вид клостридій). Цей стан є причиною антибіотик-асоційованої діареї приблизно в 20% випадків. Під впливом антибіотиків клостридії, які в нормі живуть у кишечнику у 3% людей, набувають здатність виробляти токсини. Мікроорганізми не гинуть під дією антибіотиків, починають активно розмножуватися, і їх токсини вражають слизову оболонку товстої кишки. При цьому страждає бар'єрна функція кишкової стінки, посилюється секреція рідини в просвіт кишки.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Потентокс</b> , включаючи припинення терапії при появі ознак псевдомембранозного коліту та проведення заходів щодо уточнення діагнозу та проведення подальшої терапії захворювання ) дозволяють зменшити ризик виникнення <i>Clostridium difficile</i> асоційованого коліту (псевдомембранозного коліту) або зменшити ризик розвитку життєво небезпечних ускладнень при його появі при застосуванні фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, діючих речовин ЛЗ <b>Потентокс</b> .
Застосування у пацієнтів із порушеннями функції нирок.	Оскільки виведення цефепіму та амікацину, діючих речовин комбінованого ЛЗ <b>Потентокс</b> , із організму відбувається майже винятково нирками, то у хворих із порушеннями функції нирок їх кліренс зменшується, а період напіввиведення подовжується, що вимагає корекції режиму дозування. Дослідження, проведені у хворих з різним ступенем ниркової недостатності, продемонстрували	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Потентокс</b> , включаючи визначення кліренсу ендогенного креатиніну до початку застосування препарату та корекцію дозування у разі необхідності, дозволяють зменшити ризик

	збільшення періоду напіввиведення ЛЗ <b>Потентокс</b> з організму.	виникнення негативних наслідків передозування, спричиненого порушенням виведення цефепіму та амікацину нирками.
<i>Нефротоксичність</i>	<p><b>ЛЗ Потентокс</b> – це препарат, що в якості однієї із діючих речовин містить амікацин, напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів. Загальновідомо, що антибіотики із групи аміноглікозидів мають потенційну нефротоксичність, особливо при застосуванні їх у дозах, що перевищують перевищенні рекомендовані в інструкції. Ризик нефротоксичності вищий у хворих із порушенням функції нирок, також він зростає при застосуванні амікацину у високих дозах або протягом тривалого часу. Крім того, одночасне застосування <b>ЛЗ Потентокс</b> із ще одним препаратом із групи аміноглікозидів або нещодавнє застосування аміноглікозиду протягом 7–10 днів є факторами, що сприяють нефротоксичності <b>ЛЗ Потентокс</b>.</p> <p>Крім вище зазначеного ризик нефротоксичності зростає при одночасному застосуванні <b>ЛЗ Потентокс</b> з іншими ЛЗ, що мають нефротоксичний вплив (налідиксова кислота, поліміксин В, цисплатин, ванкоміцин, пеніцилін, цефалоспорини, сульфаніламід, метоксифлуран, енфлуран, НПЗЗ, рентгеноконтрастні засоби, циклоспорин, амфотерицин В, цефалотин, діуретики, особливо фуросемід).</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування <b>ЛЗ Потентокс</b>, включаючи визначення кліренсу ендogenous креатиніну до початку застосування препарату та корекцію дозування (у разі необхідності), дозволяють зменшити ризик виникнення/прояви нефротоксичності амікацину.</p>
<i>Нейротоксичність</i>	<p>Цефепім та амікацин, діючі речовини комбінованого <b>ЛЗ Потентокс</b>, належать до антибіотиків, яким притаманна нейротоксичність, виникнення якої, насамперед, залежить від преморбідного фону (порушення функції нирок), дози і віку пацієнта. У результаті нейротоксичності можуть</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування <b>ЛЗ Потентокс</b>, включаючи визначення кліренсу ендogenous креатиніну до початку застосування</p>

	<p>виникати різноманітні симптоми з боку центральної та периферичної нервової систем, що перераховані нижче. Зокрема: головний біль, безсоння/сонливість, неспокій, судоми, запаморочення, парестезії, епілептиморфні напади, енцефалопатії (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома), міоклонії, тремор, парези м'язів, посмикування м'язів, відчуття оніміння, поколювання, епілептичні напади, порушення нервово-м'язової передачі, в тому числі можливе виникнення нервово-м'язової блокади (м'язовий параліч, пригнічення дихання, апное). Було встановлено, що ризик нейротоксичності вищий у хворих із порушенням функції нирок та зростає при одночасному застосуванні ЛЗ <b>Потентокс</b> з іншими ЛЗ, що мають нефротоксичний вплив (налідиксова кислота, поліміксин В, цисплатин, ванкоміцин, пеніцилін, цефалоспорини, сульфаніламід, метоксифлуран, енфлуран, НПЗЗ, рентгеноконтрастні засоби, циклоспорин, амфотерицин В, цефалотин, діуретини, особливо фуросемід).</p>	<p>препарату та корекцію дозування (у разі необхідності), дозволяють зменшити ризик виникнення/прояви нейротоксичності амікацину.</p>
<p><i>Ототоксичність</i></p>	<p>ЛЗ <b>Потентокс</b> – це препарат, що в якості однієї із діючих речовин містить амікацин, напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів. Основним токсичним ефектом препарату при парентеральному введенні є його дія на VIII пару черепно-мозкових нервів, що проявляється спочатку глухотою у діапазоні звуків високої частоти. У хворих із порушенням функції нирок ризик розвитку ототоксичних ускладнень значно вищий. У пацієнтів зі зневодненням організму можливість ризику токсичності збільшується через підвищення концентрації препарату в сироватці крові. У період лікування амікацину сульфатом необхідно вживати достатню кількість рідини,</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ <b>Потентокс</b>, включаючи визначення кліренсу ендогенного креатиніну до початку застосування препарату та корекцію дозування (у разі необхідності), дозволяють зменшити ризик виникнення/прояви ототоксичності амікацину</p>

	<p>часто визначати концентрацію креатиніну у плазмі крові та при необхідності коригувати дозування. Ототоксичність, спричинена аміноглікозидними антибіотиками, може розвинутися і після закінчення застосування препарату і зазвичай носить незворотний характер. Ризик розвитку ототоксичності підвищений у хворих із порушеною функцією нирок, а також при застосуванні високих доз або при тривалому лікуванні препаратом. Одночасне застосування амікацину та діуретиків швидкої дії, наприклад, похідних етакринової кислоти, фуросеміду, маніту (особливо якщо діуретик вводити внутрішньовенно), може призвести до розвитку необоротної глухоти.</p>	
--	--	--

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Постін'єкційні ускладнення (ПІУ).	Оскільки ЛЗ <b>Потентокс</b> - це порошок для розчину для ін'єкцій, який призначений для парентерального введення лише після відповідного розчинення, при його застосуванні слід суворо дотримуватися загальноприйнятих правил асептики та антисептики, а також відповідних правил приготування та введення. Також слід дотримуватися рекомендацій щодо терміну введення готового розчину препарату.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у вагітних жінок	Клінічні дані щодо безпеки застосування фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, діючих речовин ЛЗ <b>Потентокс</b> , у вагітних жінок відсутні.
Застосування у жінок, які годують груддю	Цефепім та амікацин, діючі речовини ЛЗ <b>Потентокс</b> , проникають у грудне молоко. Клінічні дані щодо



	безпеки для дитини, що перебуває на грудному вигодовуванні у жінки, яка застосовує ЛЗ Потентокс, відсутні.
Застосування у дітей віком до 2 місяців	Клінічні дані щодо безпеки застосування фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, діючих речовин ЛЗ Потентокс, у дітей віком до 2 місяців відсутні.
Застосування у недоношених дітей	Клінічні дані щодо безпеки застосування фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, діючих речовин ЛЗ Потентокс, у недоношених дітей відсутні.

#### VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Власниками РП монокомпонентних аналогічних препаратів **MAXIPIME, cefepime hydrochloride injection, powder, for solution, Hospira, Inc.** (діюча речовина – цефепіму гідрохлорид; додаток 3.3) та **Amikacin 250 mg/ml Injection, Hospira UK Ltd** (діюча речовина – амікацину сульфат; додаток 3.4) не застосовувалися додаткові заходи по мінімізації ризиків.

Усі питання, пов'язані з ризиками медичного застосування фіксованої комбінації цефепіму та амікацину, і рекомендації щодо їх мінімізації повністю відображені в оновленому проекті інструкції ЛЗ Потентокс, порошок для розчину для ін'єкцій, 1000 мг/250 мг, Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія (додаток 1.2) та в чинних SPC монокомпонентних аналогічних препаратів, що вказані вище.

Тому, у подальшому менеджмент властивих комбінованому ЛЗ Потентокс, порошок для розчину для ін'єкцій, 1000 мг/250 мг, Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія ризиків здійснюватиметься заявником шляхом реалізації рутинного фармаконагляду та рутинного управління ризиками.

#### VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ Потентокс, порошок для розчину для ін'єкцій, 1000 мг/250 мг.

#### VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Не застосовно (перша версія ПУР).