

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЗОЛІД,
розчин для інфузій, 2мг/мл
(лінезолід)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

- *госпітальна пневмонія(внутрішньолікарняна);*

Госпітальна(внутрішньолікарняна) пневмонія (ГП) — це запалення легень, що виникло через 48 год після госпіталізації на момент поступлення пацієнта.

За даними досліджень останніх років ГП виникає в 0,3-29% випадків перебування в лікарні, і складає 10-60% від усіх лікарняних інфекцій. Смертність при ГП складає 20-80 %. Найчастіше ГП виникає у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії - до 60%, у післяопераційних хворих – до 20-40%. Фактори ризику: перебування на штучній вентиляції легень, тривалість госпіталізації, нерухомість, похилий вік, погане харчування. Призначення антибіотикотерапії в максимально ранній термін є обов'язковим принципом лікування.

- *негоспітальна(позалікарняна) пневмонія(НП);*

Пневмонія(запалення легень), що розвинулася у пацієнта поза стаціонаром.

В Україні захворюваність дорослих на пневмонію(запалення легень) складає 4-6 на 1000 осіб молодого та середнього віку і 12-18 випадків на 1000 населення старших вікових груп. У структурі смертності населення від хвороб органів дихання вона посідає друге місце. Смертність становить 13-15 на 100000 населення, що складає 3% з тих, що захворіли на запалення легень. Від НП у світі щорічно помирає близько 2 млн осіб, що становить 4-7% від захворілих. У США щорічно виявляється 3-4 млн хворих на НП, з яких більше ніж 900 тис. лікуються в стаціонарі, причому у 60 тис. госпіталізованих хворих ця патологія є безпосередньою причиною смерті, особливо у осіб похилого віку. В країнах Євросоюзу кількість хворих на НП протягом року перевищує 4,2 млн осіб. Фактори ризику: дитячий і літній вік; куріння; вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів; хронічні захворювання легень, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту. Діагноз НП - це пряме показання для призначення антибіотиків.

- *ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені Staphylococcus aureus (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), Streptococcus pyogenes або Streptococcus agalactiae;*

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин відносяться до найбільш важких, відрізняються клінічною різноманітністю, здатні вражати глибокі тканини, часто вимагають хірургічного лікування. Найбільш частими збудниками цих інфекцій є золотисті стафілококи, які включають багато штамів, що відрізняються отруйністю(вірулентністю) і чутливістю до антибіотиків. Кількість інфекцій істотно зростає, є дані про 3-кратне збільшення в 1993-2005 рр. Ця тенденція супроводжується більш частою госпіталізацією, число пацієнтів з первинним діагнозом інфекцій шкіри в 2000-2004 рр. збільшилася на 29%. Летальність пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри (5,4%) перевищувала як таку у пацієнтів без інфекцій (3,5%). Фактори ризику: збільшення обсягу оперативних втручань, особливо у хворих з високим ступенем ризику, розширення методів інструментального обстеження і лікування, що супроводжуються інфікуванням хворого (внутрішньосудинні і сечові катетери, інтубаційні трубки, ендоскопічні(діагностичні) маніпуляції та ін.); зниження ефективності антибіотикотерапії. Із сучасних позицій антибактеріальна терапія інфекції розглядається як обгрунтований і абсолютно необхідний метод лікування.

- *неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені Staphylococcus aureus (тільки метицилінчутливими ізолятами) або Streptococcus pyogenes;*

Неускладнені інфекції шкіри можуть поширюватись на шкіру (фурункул(чиряк), фурункульоз (запалення волосяного мішечка) і рожа(червоні плями на шкірі) і підшкірну клітковину

(карбункул(гострий запальний процес волосяного мішечка), гідраденіт(гнійне запалення потових залоз), неускладнені абсцеси(наповнена гноєм порожнина в тканинах тіла), целюліт(запальне захворювання підшкірної жирової клітковини). Кількість таких інфекцій точно не відомо, проте є дані про зростання інфекцій, викликаних стрептококами групи А. Цукровий діабет є найважливішим фактором, що привертає до виникнення інфекцій шкіри і м'яких тканин. Іншими факторами ризику є: порушення лімфатичного і венозного відтоку, імунні порушення, порушення артеріального кровообігу, різні важкі захворювання, тривале застосування гормонів. Використання антибіотиків є основним напрямком терапії інфекцій шкіри.

- інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.

E. faecium та *faecalis* – збудники нозокоміальних(внутрішньо-лікарняних) гнійно-запальних інфекцій хірургічних стаціонарів. В окремі роки у досліджуваних стаціонарах України серед грампозитивних збудників післяопераційних гнійно-запальних інфекцій друге місце у досліджуваній період (2008- 2010 рр .) посідали клінічні штами *E.faecalis*, які в загальній структурі умовно-патогенних (мікроби, які здатні при зниженні природного супротиву організму викликати захворювання) мікроорганізмів становили $8,2\pm 0,07\%$ (11984 із 146454 штамів), частота виділення яких в стаціонарах окремих регіонів України варіювала у межах від 1,9 до 18,2%. В 2008 р. частота виділення клінічних штамів *E.faecalis* в стаціонарах в середньому становила $10,1\pm 0,13\%$, яка в окремих регіонах варіювала у межах від 0 до 22,3%. Сучасною проблемою є ріст резистентності(стійкість, несприйнятливість) клінічних штамів *E.faecalis* до антимікробних препаратів різних груп та класів, яка в період спостереження (2008-2010 рр.) становила 5,5%. Встановлено, що найбільшу резистентність клінічні штами *E.faecalis* виявили до пеніциліну, цефалексину, цефоперазону, цефуроксиму, кларитроміцину та цефтазидиму, найменшу – до лінезоліду, ванкоміцину, меропенему іміпенему, рифампіцину тетрацикліну і амоксицилін/клавуланату.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Представлені дані були отримані в міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні IV фази, що проводилося в 156 центрах в різних країнах світу. У дослідження було включено тисяча двісті двадцять п'ять дорослих пацієнтів з госпітальною(внутрішньолікарняними) пневмонією(запалення легенів), які були рандомізовані в співвідношенні 1:1 на дві групи лікування. Пацієнти першої групи отримували лінезолід по 600 мг 2 рази на добу, другий - ванкоміцин 15 мг / кг двічі на день протягом 7-14 днів. Аналіз результатів лікування показав, що ефективність терапії на момент закінчення лікування була відзначена у 57,6% пацієнтів в групі лінезоліду і у 46,6% хворих в групі ванкоміцину [1].

У рандомізованому контрольованому багатоцентровому дослідженні, що включало 1180 пацієнтів с ускладненими поверхневими і глибокими раневими інфекціями (флегмони(гостре гнійне запалення жирової тканини), абсцеси(наповнена гноєм порожнина в тканинах тіла), інфіковані виразки, опіки), порівнювали клінічну і мікробіологічну ефективність лінезоліду (n = 592) і ванкоміцину (N = 588). Загальна середня тривалість лікування до настання клінічного ефекту була достовірно вище в групі лінезоліду, ніж ванкоміцину ($11,8 \pm 4,9$ проти $10,9 \pm 5,3$ днів; $p = 0,004$). Клінічна ефективність лінезоліду склала 92,2%, ванкоміцину - 88,5% [2].

У 2003 р R. Wunderlink і співавт. опублікували аналіз 2 подвійних сліпих досліджень ванкомицину і лінезоліду у 1019 хворих госпітальними(внутрішньолікарняними) пневмоніями(запалення легенів).

Тривалість лікування лінезолідом і ванкоміцином в обох групах склала 12-28 днів, загальна виживаність - відповідно 80,9 і 77,8%. Клінічний ефект в розглянутих групах склав відповідно 53,0 і 52,8 [3].

Джерело:

1. Лінезолід превосходить ванкомицин по ефективності при ліченні нозокоміальної пневмонії, викликаній MRSA/Chastre JE. #154a [LB-49], IDSA 48th Annual Meeting; Oct. 21-24, 2010; Vancouver, B.C.

2. Weigelt J., Itani K., Stevens D. et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005; 49 (6): 2260–2266.

3. Wunderlink R., Rello J., Cammarata S. et al. Linezolid vs vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia // Chest. – 2003; 124 (5): 1789–1797.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо ефективності та умов безпеки застосування препарату за наступних умов:

- Застосування при печінковій недостатності
- Застосування при тяжкій нирковій недостатності
- Застосування у вагітних та жінок, що годують груддю

Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більш ніж 28 днів не встановлені.

У контрольованих клінічних випробуваннях не брали участь пацієнти з діабетичними ураженнями стоп, пролежнями або ішемічними ураженнями, тяжкими опіками чи гангrenoю. Відповідно, досвід застосування лінезоліду для лікування таких станів обмежений.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпеки застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мієлосупресія (зміна складу крові)	Характеризується різким відхиленням від норми кількості еритроцитів, лейкоцитів або тромбоцитів. Повідомлялося про виникнення мієлосупресії (включаючи анемію (малокрів'я), лейкопенію (зниження кількості лейкоцитів в одиниці об'єму крові), панцитопенію (стан, при якому в циркулюючій крові знижується склад всіх елементів) та тромбоцитопенію (зниження кількості тромбоцитів) у пацієнтів, які приймають лінезолід. Після відміни лінезоліду показники змінених параметрів крові повертались до значень, які спостерігались до початку лікування. Ймовірно, що ризик розвитку цих ефектів пов'язаний з тривалістю лікування. У пацієнтів літнього віку застосування лінезоліду може супроводжуватись більш високим ризиком виникнення патологічних змін крові порівняно з	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Повідомити лікаря про наявну анемію, гранулоцитопенію або тромбоцитопенію або інші захворювання крові.</p> <p>Повідомити лікаря про наявну тяжку форму ниркової недостатності або інші захворювання нирок.</p> <p>Повідомити лікаря про ЛЗ, які Ви приймаєте, що здатні знижувати рівні гемоглобіну, зменшувати кількість формених елементів крові або негативно впливати на кількість чи функціональну активність тромбоцитів.</p> <p>Проводити ретельний моніторинг формули крові, ретельний контроль рівня гемоглобіну,</p>

	<p>більш молодими пацієнтами. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (незалежно від того, чи проходять вони процедури діалізу(метод очищення крові) можливе підвищення частоти розвитку тромбоцитопенії.</p> <p>У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів.</p> <p>Також у постмаркетинговому періоді повідомлялось про випадки сидеробластної анемії(знижений рівень заліза в червоних кров'яних тілцях). Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід протягом більш ніж 28 днів.</p>	<p>загальний аналіз крові та, за можливості, кількості тромбоцитів.</p> <p>Якщо під час лікування лінезолідом розвивається значна мієлосупресія, лікування необхідно зупинити. Виключенням є випадки, коли продовження лікування визнане абсолютно необхідним. У таких ситуаціях необхідно проводити ретельний моніторинг показників загального аналізу крові та впроваджувати відповідні стратегії лікування.</p> <p>Щотижня проводити моніторинг показників загального аналізу крові (включаючи визначення рівнів гемоглобіну, кількості тромбоцитів, загальної кількості лейкоцитів та розгорнутої лейкоцитарної формули) у пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом, незалежно від вихідних показників аналізу крові.</p> <p>Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування. Відпускається за рецептом лікаря.</p>
<p>Псевдомембранозний коліт(гостре запалення стінки товстої кишки)</p>	<p>Повідомлялося про виникнення діареї та коліту, пов'язаних з застосуванням антибіотиків, включаючи псевдомембранозний коліт, та пов'язану з <i>Clostridium difficile</i> діарею, тяжкість проявів яких може варіювати від помірної діареї до коліту з летальним результатом. Зазвичай частота стільця становить до 5 разів на добу, але може досягати 20-30 разів. Стілець може містити домішки слизу і крові. Діарея іноді зберігається протягом декількох тижнів.</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Повідомити лікаря про наявну діарею(понос).</p> <p>Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ.</p> <p>За наявності підозри на діарею чи коліт, пов'язаний з застосуванням антибіотиків, або підтвердження цього діагнозу, необхідно припинити поточне лікування антибактеріальними препаратами (включаючи лінезолід) та негайно розпочати відповідні терапевтичні заходи.</p> <p>У таких ситуаціях протипоказане застосування препаратів, які</p>

		пригнічують перистальтику(хвилеподібне скорочення стінок порожнистих трубчастих органів). Відпускається за рецептом лікаря.
Лактатний ацидоз(підвищення рівня молочної кислоти в крові до 5 ммоль / л і більше)	При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу(порушення кислотного стану), включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви ацидозу повинні негайно звернутися за медичною допомогою. Лікар визначить користь чи ризик для подальшого застосування ЛЗ. Відпускається за рецептом лікаря.
Мітохондріальна токсичність(придушення синтезу енергії в клітинах(мітохондрія-енергетична станція клітини))	Лінезолід пригнічує мітохондріальний синтез білків. У результаті цього пригнічення можуть розвиватись такі побічні реакції, як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Ці явища більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви ацидозу(нудота або блювання, біль у животі), анемії(слабкість, сонливість, запаморочення, шум у вухах, миготіння «мушок» перед очима, підвищену стомлюваність, задишку, прискорене серцебиття, відчуття поколювання в руках і ногах), нейропатії (периферична та зорового нерва (оніміння кінцівок, відчуття «мурашок» на шкірі, поколювання або втрату чутливості в різних ділянках тіла)) повинні негайно звернутися за медичною допомогою. Лікар визначить користь чи ризик для подальшого застосування ЛЗ. Відпускається за рецептом лікаря.
Серотоніновий синдром(ускладнення від застосування лікарських препаратів, що впливають на обмін серотоніну в нервовій системі)	Находили спонтанні повідомлення про розвиток серотонінового синдрому, пов'язаного з одночасним застосуванням лінезоліду та серотонінергічних препаратів(психотропні і протитривожні засоби), включаючи антидепресанти. Симптоми серотонінового синдрому: порушення когнітивної функції, гіперпірексія,	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Протипоказане одночасне застосування лінезоліду та серотонінергічних препаратів. У таких випадках пацієнт повинен знаходитись під пильним спостереженням з метою виявлення симптомів серотонінового синдрому.

	гіперрефлексія та порушення координації рухів.	У разі виникнення таких симптомів лікар повинен розглянути можливість відміни того чи іншого препарату. Після відміни серотонінергічного препарату можливе виникнення симптоматики відміни. Відпускається за рецептом лікаря.
Периферична нейропатія(ураження периферичних нервів) та нейропатія зорового нерва(розлад функцій зорових нервів)	Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом. Такі повідомлення, в першу чергу, стосувались пацієнтів, які отримували лікування протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування).	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Повідомте лікаря про наявні симптоми порушення зору, такі як зміни гостроти зору, зміни кольорового сприйняття, нечіткість зору або випадіння частини поля зору. У подібних випадках рекомендовано терміново провести огляд з направленням до офтальмолога, якщо необхідно. Якщо пацієнт приймає ЛЗ протягом більш ніж рекомендовані 28 днів, необхідно регулярно перевіряти зір. Повідомте лікаря про те які Ви приймаєте ЛЗ або приймали. Лікар зможе зважити користь або потенційний ризик від застосування ЛЗ. Відпускається за рецептом лікаря.
Судоми(мимовільні м'язові скорочення)	Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Лінезолід. У більшості випадків повідомляли про такий фактор ризику, як судоми в анамнезі. У групі пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів (максимальна рекомендована тривалість лікування), спостерігали підвищення частоти виникнення серйозної анемії. Такі пацієнти частіше потребували переливання крові. Про випадки анемії з потребою у переливанні крові також повідомляли у постмаркетинговому періоді. Така анемія частіше виникала у пацієнтів, які отримували лінезолід протягом більш ніж 28 днів.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнтам необхідно повідомляти лікарів, якщо у них раніше виникали судоми. Пацієнти, які страждають на епілепсію або схильним до судом, слід повідомити про свій стан та поговорити з лікарем перед вживанням ЛЗ. Якщо з'являються судороги, пацієнт повинен негайно припинити приймати ЛЗ та звернутися до лікаря. Відпускається за рецептом лікаря.

	Також у постмаркетинговому періоді повідомлялось про випадки сидеробластної анемії. Серед випадків, для яких був відомий час початку лікування, більшість пацієнтів отримувала лінезолід протягом більш ніж 28 днів. Після припинення застосування лінезоліду більшість пацієнтів повністю або частково одужували внаслідок проведення лікування анемії або навіть без лікування.	
Довготривале застосування	Безпека та ефективність лінезоліду при застосуванні його протягом більш ніж 28 днів не встановлені. Лактоацидоз, серйозна анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва) більш поширені при застосуванні препарату протягом більш ніж 28 днів.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнтам слід рекомендувати припинити лікування і звернутися до свого лікаря, якщо виникнуть симптоми та ознаки захворювання таких як лактоацидоз, анемія та нейропатія (периферична та зорового нерва). Лікар повинен ретельно зважити переваги та ризики для лікування тривалістю більше 28 днів. Якщо тривале лікування необхідне, то слід ретельно контролювати стан пацієнта. Відпускається за рецептом лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Підвищений ризик летальності серед пацієнтів з катетер-асоційованими інфекціями(група інфекційних захворювань, які розвиваються у людини внаслідок використання судинного катетера для введення лікарських засобів, забору проб крові та інших процедур під час надання медичної допомоги), особливо з конкретним класом мікроорганізмів (грамнегативних)	У ході відкритого дослідження за участю пацієнтів з серйозними внутрішньосудинними інфекціями, спричиненими використанням катетерів, спостерігали зростання смертності у групі пацієнтів, яким застосовували лінезолід, порівняно з групами лікування ванкомицином/диклоксациліном/оксациліном (78/363 (21,5 %) проти 58/363 (16,0 %)). Основним фактором впливу на частоту смертності був стан грам-позитивної інфекції на вихідному рівні. Частота смертності у пацієнтів з інфекціями, спричиненими виключно грам-позитивними організмами, була порівнянною (коефіцієнт неспівпадіння 0,96, 95% довірчий інтервал 0,58–1,59), але у групі лікування лінезолідом частота смертності була значно вищою у пацієнтів з будь-яким іншим збудником або відсутністю збудників на вихідному рівні (коефіцієнт неспівпадіння 2,48, 95% довірчий інтервал 1,38–4,46). Найбільша невідповідність спостерігалася під час лікування та протягом 7 днів з моменту відміни досліджуваного препарату. Під час дослідження у групі лікування лінезолідом була більшою чисельність пацієнтів, у яких протягом дослідження розвинулись грам-негативні інфекції, а також пацієнтів, які

	померли від інфекцій, спричинених грам-негативними збудниками, та від полімікробних інфекцій. Таким чином, при ускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин для лікування пацієнтів зі встановленою або можливою асоційованою інфекцією грам-негативними збудниками лінезолід слід застосовувати лише за відсутності інших варіантів лікування. За таких обставин необхідно розпочинати паралельне лікування грам-негативної інфекції.
--	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Відсутня інформація про безпеку застосування при печінковій недостатності	Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана перевага від лікування вища за потенційний ризик.
Відсутня інформація про безпеку застосування при тяжкій нирковій недостатності	Клінічні дані з цього питання обмежені, тому рекомендується призначати лінезолід лише тоді, коли очікувана перевага від лікування вища за потенційний ризик. Застосовувати лінезолід для лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід з обережністю та лише у ситуаціях, коли очікувана користь є більшою за теоретичний ризик.
Відсутня інформація про безпеку застосування у вагітних та жінок, що годують груддю	Застосування під час вагітності. Немає адекватних даних щодо застосування препарату вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах продемонстрували наявність репродуктивної токсичності. Існує потенційний ризик для людини. Препарат не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик. Застосування під час годування груддю. Результати досліджень на тваринах показали, що лінезолід та його метаболіти можуть проникати в грудне молоко. Отже, слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом.

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

Для всіх проблем безпеки ЛЗ, які описані в цьому документі, достатніми є запобіжні заходи, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У всіх лікарських засобах є інструкції для медичного застосування, в яких лікарі, фармацевти та інші спеціалісти охорони здоров'я мають докладну інформацію про те, як використовувати ліки, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цих документах відомі як звичайні заходи з мінімізації ризику.

Золід не має додаткових заходів мінімізації ризику.

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

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовно.

Дослідження/ захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Вивчаема проблема безпеки / ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) або заключного звітів

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
	На момент реєстрації дд/мм/рррр	Ідентифіковані ризики Потенційні ризики Відсутня інформація	