

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

*Меропенем Ананта, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій по 1000 мг*

### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

#### ○ Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія

Пневмонія займає 30-40% від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності лише 0,33%. За останні тридцять років летальність від пневмоній зростає від 1 до 9 %, за умови розвитку тяжких ускладнень її у реанімаційних відділеннях досягає до 40-50 %.

[М.С.Регеда, М.М.Регеда. Пневмонія. Львівський національний медичний університет ім.Данила Галицького // [https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwi1p\\_qnz4rnAhVNiYsKHQmgDaMOFjABegQIAxAB&url=http%3A%2Fwww.medinstytut.lviv.ua%2Fimages%2Fpub%25E2%2580%25937.pdf&usg=AOvVaw0vOWdrXh-OAvvgsGN-YWn3](https://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwi1p_qnz4rnAhVNiYsKHQmgDaMOFjABegQIAxAB&url=http%3A%2Fwww.medinstytut.lviv.ua%2Fimages%2Fpub%25E2%2580%25937.pdf&usg=AOvVaw0vOWdrXh-OAvvgsGN-YWn3)].

На сьогоднішній день пневмонія вважається найбільш поширеною та серйозною інфекційною причиною високого рівня смертності дітей раннього віку у всьому світі. За даними ВООЗ, пневмонія є причиною смертей близько 16% дітей віком до 5 років у всьому світі.

[Як вберегтися від пневмонії // <https://moz.gov.ua/article/health/jak-vberegtisja-vid-pnevmonii> ].

#### ○ Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі

Точна частота муковісцидозу в Україні не встановлена. За даними офіційної статистики за 2016 рік на обліку перебувало 674 дитини з муковісцидозом. За результатами неонатального скринінгу на муковісцидоз 2013–2014 рр. середня частота муковісцидозу в Україні становила 1:8400.

[Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз» // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спеціальний номер '2016 // <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-1331/Unifikovaniy-klinichniy-protokol-pervinnoyi-vtorinnoyi-specializovanoyi-ta-tretinnoyi-visokospecializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-Mukoviscidoz-> ].

#### ○ Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

Серед дорослої популяції жінки у 30–50 разів частіше, ніж чоловіки, страждають від інфекцій сечовивідних шляхів, а протягом життя до 60% жінок стикаються з епізодом інфекцій сечовивідних шляхів. У кожній четвертій пацієнтки цієї вікової групи протягом року інфекція сечовивідних шляхів рецидивує. У похилому і старечому віці частота інфекцій сечовивідних шляхів у жінок і чоловіків поступово зрівнюється, що зумовлено розвитком практично у 100% доброякісної гіперплазії передміхурової залози у чоловіків, яка порушує уродинаміку

[Л.Ф. Матюха. Основні підходи лікування інфекції сечовивідних шляхів у практиці сімейного лікаря. // Сімейна медицина №3 (77)/2018 // [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj1IOG995HnAhVBAAhAIfjDhUQFjABegQIAhAB&url=http%3A%2Ffamily-medicine.com.ua%2Farticle%2Fdownload%2F146828%2F145936&usg=AOvVaw0rzrwF7ke4tYOVQv\\_ClENy](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj1IOG995HnAhVBAAhAIfjDhUQFjABegQIAhAB&url=http%3A%2Ffamily-medicine.com.ua%2Farticle%2Fdownload%2F146828%2F145936&usg=AOvVaw0rzrwF7ke4tYOVQv_ClENy) ].

#### ○ Ускладнені інтраабдомінальні інфекції

Гострий поширений перитоніт є одним з найтяжчих та найчастіших захворювань в абдомінальній хірургії. Існують дані, що 16-20 % гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ускладнюються гострим поширеним перитонітом. В Україні з приводу перитоніту щорічно лікують майже 30 000 хворих

[[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/hospital\\_surgery/lectures\\_stud/uk/med/lik/ptn/4/04%20%D0%B3%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B9%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%96%D1%82..htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/hospital_surgery/lectures_stud/uk/med/lik/ptn/4/04%20%D0%B3%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B9%20%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BD%D1%96%D1%82..htm) // Гострий перитоніт. Етіопатогенез, класифікація, клініка, діагностика, диф.діагностика, лікувальна тактика, принципи оперативного лікування].

#### ○ Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції

За даними ВООЗ материнська смертність від інфекційних ускладнень становить 15% і займає 2 місце серед причин смертності. За даними МОЗ України, з 2009 р. у загальній структурі причин материнської смертності летальні випадки по причині сепсису та його ускладнень займають 3-є місце. У зв'язку із зростанням частоти оперативного розродження в Україні відсоток запальних ускладнень не має тенденції до зниження, і за даними різних авторів, складає від 11% до 29%, а в закладах рододопомоги з функцією перинатальних центрів сягає 40% [Фейта Ю. Р. Сучасний стан проблеми післяпологових гнійно-септичних ускладнень // Вісник проблем біології і медицини 2016 Вип. 4, Том 1 (133) // [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=12&ved=2ahUKewihmc-o\\_pHnAhXksIsKHRizA8U4ChAWMAF6BAGBEAE&url=https%3A%2F%2Fvpbm.com.ua%2Fupload%2F2016-4-1%2F13.pdf&usq=AOvVawOLXTgwIXEeIVtkj5FtX6MS](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=12&ved=2ahUKewihmc-o_pHnAhXksIsKHRizA8U4ChAWMAF6BAGBEAE&url=https%3A%2F%2Fvpbm.com.ua%2Fupload%2F2016-4-1%2F13.pdf&usq=AOvVawOLXTgwIXEeIVtkj5FtX6MS) ].

- *Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин*

За експертними оцінками, в Україні частота захворювання на інфекції шкіри і м'яких тканин становить від 480 до 700 тис. пацієнтів на рік. Щороку в Україні в медичні установи звертаються за допомогою близько 1,5 млн хворих із трофічними виразками, близько 500 тис. хворих із синдромом діабетичної стопи [В.П. Андрющенко. Інфекції шкіри і м'яких тканин: сучасні погляди і стратегія антибіотикотерапії // Медична газета Здоров'я України. Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія» № 2 (28), травень 2017 р. // <https://health-ua.com/article/25091-nfektc-shkri--myakih-tkanin--suchasn-poglyadi--strategiya-antibotikoterap>].

- *Гострий бактеріальний менінгіт*

Менінгіт поширений у всіх країнах світу. Особливо висока захворюваність в деяких країнах Африки (Чад, Нігер, Нігерія, Судан) - в 40-50 разів вище, ніж у країнах Європи. Точні показники захворюваності менінгітом невідомі. Дослідження показали, що у західних країнах бактеріальний менінгіт зустрічається приблизно у 3 чоловік на 100000 жителів.

- *Меропенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією*

У половини хворих з фебрильною нейтропенією доведена наявність латентної інфекції. У кожного п'ятого пацієнта з даною патологією при кількості нейтрофілів <100 клітин/мм<sup>3</sup> розвивається бактеріємія [Руководство по лечению фебрильной нейтропении // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія № 5-6 (34-35) ' 2010 // <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-484/Rukovodstvo-po-lecheniyu-febrilnoy-neytropenii> ].

- *Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій*

Бактеріємія представляє собою присутність бактерій в кровотоці. Може розвинутися раптово, при деяких інфекціях тканин, а також при застосуванні вживлених сечостатевих або внутрішньовенних катетерів, після процедур, пов'язаних з зубами, шлунково-кишковим трактом, сечостатевою системою, доглядом за ранами або іншими процедурами.

## VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

- *Пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія*

Серед 62 учасників дослідження, хворих аспіраційною пневмонією, було 34 чоловіки та 28 жінок. Середній вік пацієнтів склав 86,6±6,7 років. Лежачими були 58 (93,5%) хворих, у 29 (46,8%) чоловік харчування здійснювалося за допомогою черезшкірної ендоскопічної гастростомії, 17 (27,4%) пацієнтів вже отримували антибактеріальну терапію. У 48 (77,4%) хворих були супутня цереброваскулярна патологія, деменція або нейродегенеративне захворювання. Відповідно до індексу тяжкості пневмонії у 50 (80,7%) хворих пневмонія була визначена як тяжка. Усі хворі аспіраційною пневмонією приймали меропенем по 0,5 грам два рази на день. Курс лікування тривав до 14 днів, залежно від клінічного перебігу захворювання. Показник ефективності лікування меропенемом склав 61,3%. Середня тривалість лікування - 8,7±2,6 днів. Зареєстровано 6 (9,7%) летальних випадків. У 5 випадках причиною смерті була пневмонія, у 1 випадку - дихальна недостатність [А. Корцыгин. Эффективность меропенема в лечении аспирационной пневмонии у пациентов пожилого возраста // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря № 1 (14) ' 2009 // <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-215> ].

- *Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі*

Клінічне дослідження було проведено у 32-річного пацієнта з муковісцидозом і гострою пневмонією, викликаною *Burkholderia cenocepacia*, резистентною до всіх досліджуваних антибіотиків. Мінімальна пригнічуюча концентрація меропенема склала 8 мг/л, і пацієнт був успішно вилікуваний меропенемом у дозі 2 г через 8 годин у вигляді 3-годинної інфузії. Після забору зразків крові і визначення концентрації меропенему у даного пацієнта було показано, що цей режим дозування дозволив досягнути  $T > MIC$  протягом 52% періоду дозуванні при мінімальній пригнічуючій концентрації 8 мг/л [Белобородов В.Б. Клиническое значение оптимизации фармакокинетики и фармакодинамики меропенема // Регулярные выпуски «РМЖ» №4 от 23.02.2006 // [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinicheskoe\\_znachenie\\_optimizacii\\_farmakokinetiki\\_i\\_farmakodinamiki\\_meropenema/](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Klinicheskoe_znachenie_optimizacii_farmakokinetiki_i_farmakodinamiki_meropenema/) ].

○ *Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів*

При лікуванні ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів меропенем і іміпенем/циластатин в дозі 500 мг два рази на день показали однакову бактеріологічну (75 і 75%) ефективність, однак клінічний ефект був вищим при застосуванні меропенему (97 і 90%) [С.В.Яковлев Меропенем - новый бета-лактамыный карбапенемовый антибиотик для лечения тяжелых госпитальных инфекций // Medi.ru Медичний портал // <https://medi.ru/info/1497/> ].

○ *Ускладнені інтраабдомінальні інфекції*

У ході систематичного аналізу 79 рандомізованих клінічних досліджень антибактеріальної терапії інтраабдомінальних інфекцій меропенем продемонстрував високу клінічну ефективність (89%), порівнянню з такою для піперациліну/тазобактаму (90%) і комбінації азтреонаму з кліндаміцином (89%). Іміпенем та інші препарати порівняння мали дещо меншу ефективність (85% для іміпенему, 87% для комбінації цефотаксиму з метронідазолом і ампициліна/сульбактама, 83% для комбінації тобраміцину і кліндаміцину і 80% для комбінації гентаміцину і кліндаміцину). Автори огляду прийшли до висновку, що ефективність монотерапії будь-яким із карбапенемів співставна з такою для комбінованої терапії, а вибір антибіотика для конкретного хворого потрібно визначати враховуючи етіологію захворювання і локальні дані чутливості збудників [Козлов С.Н. Меропенем (Меронем) в современной хирургической практике // Регулярные выпуски «РМЖ» №16 от 03.08.2011 // [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Meropenem\\_Meronem\\_v\\_sovremennoy\\_hirurgicheskoy\\_praktike/#](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Meropenem_Meronem_v_sovremennoy_hirurgicheskoy_praktike/#) ].

○ *Інфекції під час пологів і післяпологові інфекції*

У дослідженні вивчена порівняльна ефективність меропенему (500 мг три рази на день) і комбінації кліндаміцину (900 мг три рази на день) з гентаміцином (1,5 мг/кг три рази на день) у хворих з гінекологічною інфекцією. Позитивний клінічний і бактеріологічний ефект при застосуванні меропенему досягнуто у 98 і 95% хворих, при прийомі кліндаміцин + гентаміцин - у 99 і 100% хворих, що свідчить про можливість проведення монотерапії при цій патології, для якої характерна інфекція полімікробної етіології [С.В.Яковлев Меропенем - новый бета-лактамыный карбапенемовый антибиотик для лечения тяжелых госпитальных инфекций // Medi.ru Медичний портал // <https://medi.ru/info/1497/> ].

○ *Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин*

Результати проспективних клінічних досліджень порівняльної ефективності меропенему і іміпенему в терапії ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин демонструють високу клінічну (86,2–100%) і мікробіологічну (88,5–94%) відповідь на терапію меропенемом. Необхідно відмітити, що більш низькі показники ефективності у дослідженні Т.С. Fabian та співавт. пов'язані не стільки зі зростом резистентності збудників інфекцій шкіри і м'яких тканин до карбапенемів, як з більш тяжким характером інфекцій шкіри і м'яких тканин у включених пацієнтів. Зокрема, до 80% випадків інфекції у обох групах були глибокими, 18% представлені інфекціями області хірургічного втручання або вторинно інфікованими посттравматичними ранами. Досить суттєво, що у підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом клінічна ефективність меропенему значно перевищувала таку для іміпенему (86 і 72% відповідно), на відміну від пацієнтів, що не страждають цукровим діабетом, відмінностей у яких не відмічалось (87 і 89% відповідно) [Козлов С.Н. Меропенем (Меронем) в современной хирургической практике // Регулярные выпуски «РМЖ» №16 от 03.08.2011 // [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Meropenem\\_Meronem\\_v\\_sovremennoy\\_hirurgicheskoy\\_praktike/#](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Meropenem_Meronem_v_sovremennoy_hirurgicheskoy_praktike/#) ].

○ *Гострий бактеріальний менінгіт*

Ефективність меропенему порівнювали з ефективністю цефалоспоринов III покоління - цефотаксимом і цефтриаксоном. Доза меропенему у дітей склала 40 мг/кг три рази на день, середня тривалість лікування - 10 днів. На фоні застосування меропенему і препаратів порівняння

клінічна ефективність була досягнута в усіх дітей, елімінація мікроорганізмів із спинномозкової рідини через 18-36 годин лікування спостерігалась у 100% при застосуванні меропенему і 95-98% при застосуванні цефалоспоринів. На фоні лікування не відмічено розвитку судом або зниження слуху, пов'язаного з дією препаратів. Наведені дослідження свідчать про високу клінічну ефективність меропенему при менінгіті у дітей, порівнянню з ефективністю стандартних лікарських засобів - цефотаксиму і цефтриаксону [С.В.Яковлев Меропенем - новый бета-лактамыный карбапенемовый антибиотик для лечения тяжелых госпитальных инфекций // Medi.ru Медичний портал // <https://medi.ru/info/1497/> ].

- Меропенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією

Велике дослідження меропенему (1 г кожні 8 годин) серед більше 1000 пацієнтів з вираженою нейтропенією, що проводилось під керівництвом Європейської організації досліджень і лікування раку, показало еквівалентну ефективність комбінації цефтазидим плюс амікацин (загальний успіх: 56% - меропенем; 52% - цефтазидим плюс амікацин). Смертність внаслідок інфекції була відносно низькою (1,6% - меропенем; 2,7% - цефтазидим плюс амікацин). Про аналогічний клінічний успіх повідомлялося у дослідженні Meropenem Study Group of London (1995), в якому безпосередньо порівнювали емпіричну монотерапію меропенемом (44%) з терапією цефтазидимом (41%) у 304 пацієнтів з вираженою нейтропенією [S. Ragnar Norrby. Сравнивая меропенем и имипенем/циластатин // Медицина світу. Медичний портал // <http://msvitu.com/archive/2004/january/article-6-ru.php?lang=ru> ].

- Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій

В роботі А.Сometta з співавт. досліджена порівняльна ефективність меропенему в дозі 3 г на добу і цефтазидим + амікацин (6 г на добу і 20 мг/кг на добу); середня тривалість лікування в обох групах склала 7 днів. Позитивний клінічний ефект при первинній терапії був досягнутий у 56 і 52% хворих, причому середні терміни нормалізації температури були меншими при прийомі меропенему - 3 дні і 5 днів. У хворих з бактеріємією, викликану грамнегативними бактеріями, ефект меропенему був вищим (70%), ніж комбінованої терапії (54%). Частота побічних ефектів склала відповідно 3,7% і 6% [С.В.Яковлев Меропенем - новый бета-лактамыный карбапенемовый антибиотик для лечения тяжелых госпитальных инфекций // Medi.ru Медичний портал // <https://medi.ru/info/1497/> ].

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. Повідомлялося, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини. Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає. Немає даних про безпеку та ефективність меропенему у дітей віком до 3 місяців, і оптимальний режим дозування не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин. Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Коліт, пов'язаний із застосуванням антибіотиків і псевдомембранозний коліт	При застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі меропенему, були зареєстровані випадки коліту, пов'язаного із застосуванням антибіотиків, і випадки псевдомембранозного коліту, ступінь тяжкості яких може варіювати від легкого до	Моніторинг ранніх симптомів



	такого, що становить загрозу життю. Тому важливо прийняти до уваги можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування меропенему виникла діарея	
<i>Печінкова токсичність</i>	У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Судоми</i>	Під час лікування карбапенемами, у тому числі меропенемом, рідко повідомляли про судоми	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Серйозні реакції гіперчутливості</i>	Як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, повідомлялося про випадки серйозних, а іноді з летальними наслідками, реакцій підвищеної чутливості. Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровані випадки підвищеної чутливості до карбапенемів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку шкіри, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна алергія з еозинофілією і системними симптомами (DRESS-синдром), мультиформна еритема та гострий генералізований екзантематозний пустульоз у пацієнтів, які отримували лікування меропенемом	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Резистентність до карбапенемів</i>	У Європейському Союзі резистентність до пенемів Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Acinetobacter варіюється. При призначенні препарату рекомендується враховувати місцеву резистентність цих бактерій до пенемів	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Взаємодія з вальпроєвою кислотою/вальпроатом натрію/вальпромідом</i>	Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію/вальпроміду не рекомендується	Моніторинг ранніх симптомів

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Немає	–

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. Повідомлялося, що невелика кількість меропенему проникає у грудне молоко людини
<i>Застосування препарату дітям з порушенням</i>	Досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок немає

<i>функції нирок</i>	
<i>Застосування дітям віком до 3 місяців</i>	Немає даних про безпеку та ефективність меропенему у дітей віком до 3 місяців, і оптимальний режим дозування не встановлений. Існують обмежені фармакокінетичні дані, які обґрунтовують застосування дози меропенему 20 мг/кг кожні 8 годин

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить 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 не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### **VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

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

Не застосовується.