

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Ад'ювантна терапія колоректального раку III стадії та лікування метастатичного колоректального раку

Статистичні та епідеміологічні дослідження останніх десятиліть свідчать про інтенсивне зростання захворюваності на колоректальний рак (КРР). У структурі злоякісних новоутворень (ЗНУ) шлунково-кишкового тракту КРР займає 3-тє місце по частоті захворюваності та 2-ге місце - за рівнем смертності. Істотним є той факт, що, незважаючи на сучасні можливості ранньої діагностики раку ободової (РОК) і прямої кишки (РПК), до теперішнього часу досить висока питома вага ускладнених клінічних форм захворювання (кишкова непрохідність, перфорація пухлини і кишкової стінки, кровотеча, внутрішньопухлинний і перифокальний запальний інфільтрат, поширення пухлини на сусідні органи і навколишні тканини). За даними літератури, частота ускладнених форм КРР у хворих з вперше в житті виявленими пухлинним процесом становить 60-89%. При цьому значний відсоток (близько 50%) хворих виявляють в інкурабельному стані з пізніми стадіями бластоматоза, у яких пухлина вважається нерезектабельною, і 5-річна виживаність у таких пацієнтів становить менше 5%. Післяопераційна летальність при ускладнених формах КРР варіює в середньому від 25,7 до 54,5%. На підставі аналізу онкоепідеміологічної ситуації, деякі автори вважають, що повсюдно реєструється тенденція до збільшення зростання захворюваності ускладненим РОК і, в дещо меншій мірі, ускладненим РПК в різних вікових і статевих популяціях населення, пояснюється запізнілою діагностикою КРР, різними рівнями експресії факторів ризику в різних соціально-побутових умовах. Ряд питань даної проблеми в значній мірі пов'язані також з її геронтологічними аспектами, так як домінуючу частину (62,4-75%) цих хворих складають пацієнти літнього і старечого віку, нерідко страждають різними серйозними інтеркурентними захворюваннями.

За даними Національного інституту раку США, в період з 1973 по 1989 рр. рівень захворюваності КРР збільшився на 2,5%, смертність - на 12,8%. Американською проктологічною асоціацією в 1999 р запропоновано поділ населення на 3 групи ризику: 1-а - група низького ризику - особи старше 50 років, з негативним сімейним анамнезом; 2-а - група середнього ризику - особи того ж віку, які мають одного або кілька кровних родичів, що страждають КРР або у них самих в анамнезі - пухлини кишечника; 3-тя - група високого ризику - хворі з дифузним сімейним поліпозом, ворсинчатими пухлинами, виразковим колітом, хворобою Крона. Показник 5-річного виживання хворих з КРР всіх стадій в світі тільки після радикальних операцій не перевищує 50-60%. З іншого боку, незважаючи на повне видалення первинної пухлини, у більшості хворих виникає прогресування злоякісного процесу у вигляді віддалених метастазів або локального рецидиву пухлини. Вивчення динаміки захворюваності РОК і РПК в віково-статевих групах населення свідчить про те, що у осіб обох статей ризик виникнення КРР збільшується в віці 40-59 років, потім подвоюється з кожною декадою життя людини, досягаючи максимального значення в віці 70 років і старше. Коефіцієнт ризику виникнення РОК є найбільшим для жінок, які досягли віку пременопаузи.

Порівняння ураження колоректальним раком (КРР) населення світу показало, що показники захворюваності коливаються від 32,1 на 100 тис. населення в Північній Європі до 4,9 на 100 тис. населення в Південно-Центральній Азії [1]; в Україні цей показник становить 20,5 на 100 тис. населення (табл. 1). Показники смертності перебувають в межах від 15,2 на 100 тис. населення в Центральній та Східній Європі до 3,6 на 100 тис. населення в Південно-Центральній Азії; в Україні - 10,6 на 100 тис. населення. Співвідношення показників смертності та захворюваності опосередковано

характеризує стан організації онкологічної допомоги хворим цієї категорії в країнах світу. Про високу ефективність протиракових заходів у Північній Америці та Північній Європі свідчить низький рівень співвідношення зазначених показників – 32,1 та 34,9 % відповідно. Україна входить до числа країн із найгіршим показником співвідношення смертність/ захворюваність – 51,7 %, що свідчить про суттєві недоліки в діагностиці та лікуванні хворих на колоректальний рак, а також у профілактиці цього захворювання. Установлено, що серед 137 266 тисяч первинних хворих на ЗН, виявлених у 2017 р. в Україні, зареєстровано 16,7 тисячі випадків КРР, або 25,2 на 100 тис. населення (стандартизований показник, світовий стандарт). У структурі померлих від ЗН 13,9 % становлять хворі на КРР, що підкреслює масштабність та актуальність проблеми надання онкологічної допомоги хворим цієї категорії. Вивчення динамічних моделей захворюваності та смертності від ЗН прямої та ободової кишки впродовж 20 років показало, що захворюваність на ЗН зазначених локалізацій як у чоловіків, так і у жінок зберігає сталу тенденцію до зростання з переважанням темпів приросту ЗН ободової кишки (рис. 1, 2). У чоловічій популяції України приріст захворюваності на рак ободової кишки становив 33,9 %, приріст захворюваності на рак прямої кишки – 20,5 %; у жіночій популяції за 20 років спостереження приріст захворюваності досягав 30,3 % при ЗН ободової та 16,9 % – при ЗН прямої кишки. Динаміка смертності від КРР чоловічого населення України характеризується зростанням показника до 2010 року, а жіночого – до 2012 року, із подальшою стабілізацією процесу та статистично незначущим коливанням його величини (рис. 1, 2). Загалом рівень смертності чоловіків від раку прямої кишки за весь період дослідження в 1,5–2,0 раза перевищував такий у жінок, для ЗН ободової кишки ці відмінності також зберігаються.

Вивчення вікових характеристик показало, що у 2017 р. рівень захворюваності на КРР набув пікових значень у віковій групі 70–74 роки, а рівень смертності від КРР – у віковій групі 75–84 роки, незалежно від гендерної приналежності [2]. Вивчення територіальних моделей ураження населення України КРР у 2017 р. показало, що найвищі значення показників захворюваності на ЗН ободової кишки, які суттєво перевищують середньоукраїнський рівень як у чоловіків, так і у жінок, зареєстровано у Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській, Черкаській областях та м. Києві (табл. 2) [2]. Перевищення загальноукраїнського рівня смертності від ЗН ободової кишки зареєстровано в населення Дніпропетровської, Запорізької, Полтавської, Харківської, Черкаської областей та м. Києва. При вивченні захворюваності на ЗН прямої кишки в регіонах України встановлено, що найвищі її рівні зареєстровані в чоловічого населення Дніпропетровської, Кіровоградської та Сумської областей і в жіночого населення Дніпропетровської, Запорізької, Кіровоградської та Рівненської областей. Суттєве перевищення загальноукраїнського рівня смертності від ЗН прямої кишки як у чоловіків, так і у жінок зареєстровано в Дніпропетровській, Рівненській, Херсонській, Хмельницькій та Чернівецькій областях. Для опосередкованої оцінки стану онкологічної допомоги хворим на КРР вивчено співвідношення відповідних показників смертності і захворюваності (рис. 3). Установлено, що у чоловіків при ЗН ободової кишки в середньому по Україні цей показник становить 53,6 %, а у 5 областях (Вінницькій, Запорізькій, Миколаївській, Полтавській та Харківській) він перевищує 60,0 %; при ЗН прямої кишки це співвідношення в середньому по Україні становить 57,3 %, і в 4 областях (Полтавській, Рівненській, Херсонській та Чернівецькій) показник перевищує 70 %. У жіночого населення України середнє значення співвідношення смертності та захворюваності на рак ободової кишки становить 51,8 % та перевищує 60 % у 4 областях (Івано-Франківській, Рівненській, Тернопільській і Харківській). При ЗН прямої кишки в середньому по Україні цей показник становить 53,8 % при перевищенні 60 % у 8 областях (Вінницькій, Київській, Сумській, Тернопільській, Херсонській, Хмельницькій, Харківській і Чернівецькій).

**Рівень ураження КРР у регіонах України,
2017 р. (стандартизований показник на 100 тис.**

населення, світовий стандарт)

| Адміністративна територія, область | ЗН ободової кишки (C18) | | | | ЗН прямої кишки (C19-C21) | | | |
|------------------------------------|-------------------------|-------|------------|-------|---------------------------|-------|------------|-------|
| | Захворюваність | | Смертність | | Захворюваність | | Смертність | |
| | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки | Чоловіки | Жінки |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| Україна | 17,0 | 11,6 | 8,9 | 5,5 | 15,9 | 9,0 | 8,8 | 4,4 |
| Вінницька | 14,7 | 9,7 | 9,6 | 4,6 | 15,6 | 8,4 | 8,4 | 4,4 |
| Волинська | 16,0 | 8,6 | 7,9 | 4,2 | 17,7 | 7,3 | 9,8 | 3,9 |
| Дніпропетровська | 18,8 | 13,4 | 10,6 | 6,5 | 18,6 | 11,0 | 10,9 | 5,6 |
| Житомирська | 15,9 | 9,4 | 7,3 | 3,9 | 16,4 | 8,7 | 9,0 | 4,5 |
| Закарпатська | 16,0 | 10,0 | 8,4 | 5,1 | 13,1 | 8,3 | 8,8 | 4,2 |
| Запорізька | 19,3 | 13,4 | 11,5 | 6,6 | 14,8 | 10,1 | 8,6 | 4,4 |
| Івано-Франківська | 14,9 | 8,1 | 8,6 | 5,1 | 11,2 | 7,9 | 5,6 | 3,2 |
| Київська | 17,6 | 11,2 | 8,9 | 3,5 | 15,9 | 8,9 | 8,5 | 4,6 |
| Кіровоградська | 16,2 | 12,5 | 9,0 | 6,0 | 20,0 | 10,8 | 7,2 | 3,6 |
| Львівська | 14,8 | 11,1 | 7,1 | 4,6 | 14,5 | 8,7 | 6,8 | 3,4 |
| Миколаївська | 16,9 | 11,0 | 9,7 | 5,8 | 14,9 | 8,3 | 7,1 | 2,4 |
| Одеська | 15,6 | 13,2 | 6,4 | 5,1 | 14,5 | 8,3 | 7,4 | 4,0 |
| Полтавська | 17,3 | 13,2 | 11,1 | 6,5 | 14,5 | 9,1 | 10,6 | 4,0 |
| Рівненська | 15,1 | 8,5 | 7,8 | 5,4 | 14,2 | 10,1 | 13,0 | 5,1 |
| Сумська | 16,0 | 10,8 | 6,8 | 6,7 | 20,5 | 7,9 | 10,4 | 4,6 |
| Тернопільська | 14,4 | 7,9 | 8,0 | 4,6 | 15,0 | 7,5 | 8,7 | 4,4 |
| Харківська | 18,6 | 12,8 | 11,2 | 7,9 | 14,7 | 8,6 | 8,1 | 5,1 |
| Херсонська | 16,6 | 11,0 | 7,2 | 5,5 | 15,3 | 9,7 | 11,6 | 6,0 |
| Хмельницька | 14,6 | 10,5 | 7,3 | 3,7 | 16,6 | 9,4 | 10,9 | 5,1 |
| Черкаська | 18,7 | 11,6 | 9,6 | 6,2 | 16,6 | 8,7 | 9,7 | 4,3 |
| Чернівецька | 14,3 | 10,2 | 7,6 | 5,6 | 15,9 | 6,9 | 11,0 | 5,2 |
| Чернігівська | 14,1 | 11,8 | 7,7 | 4,6 | 17,0 | 9,5 | 7,6 | 3,5 |
| м.Київ | 22,7 | 14,8 | 9,6 | 6,1 | 17,6 | 9,7 | 7,3 | 4,5 |

Порівняння величини співвідношення смертності та захворюваності на КРР в Україні з аналогічними даними в інших регіонах світу показало, що його рівень близький до такого в країнах Азії та в 1,5 раза вищий, ніж у розвинених країнах Європи й Америки. Це підкреслює суттєві недоліки в профілактиці, діагностиці та лікуванні хворих на КРР в Україні, оскільки на кожні 10 виявлених випадків КРР реєструється 5–6 випадків смерті від цієї патології.

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Одним з найбільш перспективних хіміотерапевтичних лікарських засобів для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком є оксаліплатин, похідне платини третього покоління з унікальним механізмом дії. Доклінічні дослідження, підтверджені результатами ранніх досліджень, доводять, що оксаліплатин може бути особливо ефективним при застосуванні у комбінації з фторурацилом (5-ФУ) / фоліновою кислотою. Крім того, ранні дослідження оксаліплатину у вигляді монотерапії показали чітку активність, подібну за величиною до тієї, що спостерігалася з іншими активними речовинами. При застосуванні в якості неоад'ювантної терапії у пацієнтів з нерезектабельними метастазами в печінці відповіді були достатньо значними, щоб деякі пацієнти могли пройти потенційно лікувальну резекцію печінки. Ці випробування також продемонстрували сприятливий профіль безпеки для оксаліплатину.

Випробування ADORE було рандомізованим, відкритим, багатоцентровим, дослідженням, яке порівнювало ефективність та безпеку комбінації оксаліплатину, 5-фторурацилу та фоліната кальцію. Учасники були випадковим чином розподілені (1: 1) в одну з двох груп: ад'ювант хіміотерапія з FL або з FOLFOX. Випадкова послідовність була прихована, причому рандомне призначення було виконано за допомогою програмного забезпечення та централізовано координувалось Центром координації клінічних досліджень Національного Центру раку, Республіки Корея. Ад'ювантна хіміотерапія складалася з щоденного болюсу ін'єкції фторурацилу (ФУ; 380 мг / м²) плюс лейковорин (20 мг / м²) протягом 5 днів поспіль, що повторювалося кожні 4 тижні протягом чотирьох циклів. FOLFOX складався з 2-годинної інфузії оксаліплатину (85 мг / м²) і лейковорину (200 мг / м²), після чого проводилась болюсна ін'єкція ФУ (400 мг / м²) і 46-годинна безперервна інфузія ФУ (2400 мг / м²), який повторювали кожні 2 тижні протягом восьми циклів.

Перед випадковим призначення, пацієнтам проводили фізикальє та лабораторне обстеження, що включало канцероембріональне тестування на антигени та комп'ютерну томографію органів грудної клітки / черевної порожнини. Небажані явища (НЯ) контролювали 1-го дня кожного циклу лікування - кожні 4 тижні протягом та кожні 2 тижні для FOLFOX. Ступінь тяжкості та лабораторні дані були оцінені згідно з Загальними термінологічними критеріями небажаних явищ Національного інституту раку.

Результати дослідження довели високу ефективність оксаліплатину у хворих на КРР як в якості паліативного, так і ад'ювантного лікування. Дані свідчать про першорядну роль оксаліплатину в лікуванні хворих з метастатичним КРР. Застосування комбінації оксаліплатину з інфузійних введенням ФУ і солі ФК високоефективно як у 1-й, так і 2-й лінії хіміотерапії у хворих з метастатичним КРР. Застосування оксаліплатину в ад'ювантному

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

лікуванні хворих КРР II-III стадії сприяє зниженню ризику рецидивів захворювання і збільшення тривалості життя.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні невідомі дані щодо ефективності лікування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|---|---|---|
| Порушення функції нирок | <p>Застосування препаратів платини у пацієнтів з порушенням кліренсу креатиніну та з нирковою недостатністю може супроводжуватись підвищенням токсичності.</p> <p>За пацієнтами із порушенням функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості слід ретельно спостерігати з метою виявлення побічних реакцій та корегувати дозу залежно від рівня токсичності.</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Підвищена чутливість до оксаліплатину або до інших компонентів лікарського засобу | <p>При застосуванні оксаліплатину спостерігаються реакції гіперчутливості.</p> <p>Важкі анафілактоїдні реакції зустрічаються дуже рідко, відомі дані про поодинокі випадки.</p> <p>Анафілактичний шок (АШ) – це алергічна реакція негайного типу, що супроводжується небезпечними для життя клінічними проявами (різким зниженням артеріального тиску, порушенням діяльності центральної і периферичної</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>нервової систем, ендокринними розладами, дихальною недостатністю тощо).</p> <p>До групи підвищеного ризику розвитку реакцій гіперчутливості відносяться люди, у яких раніше хоча б один раз були подібні прояви, а також які мають спадкову схильність до їх розвитку.</p> | |
| Міелосупресія | <p>При застосуванні препаратів платини у деяких груп пацієнтів спостерігалась міелосупресія.</p> <p>Тому до першого циклу лікування та протягом всього курсу потрібно проводити моніторинг кількості нейтрофілів та тромбоцитів.</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Периферична сенсорна нейропатія | <p>При застосуванні оксаліплатину можуть виникати неврологічні симптоми, такі як парастезія або дистезія, внаслідок нейропатії. У разі виникнення відповідної симптоматики корекція дози оксаліплатину повинна базуватися на тривалості та ступені. Необхідно проінформувати пацієнтів, що симптоми сенсорної периферичної нейропатії можуть зберігатися після припинення лікування. Помірна локалізована парастезія або парестезія, що може заважати функціональній активності, можуть спостерігатися протягом більше 3 років після припинення ад'ювантної терапії. Упевнені тяжкості цих симптомів.</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| Тяжка ниркова недостатність | <p>Може відзначатись підвищення токсичності оксаліплатину у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості.</p> <p>Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з порушенням функції нирок та корегувати дозу залежно від рівня токсичності.</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Реакції гіперчутливості | <p>Необхідно забезпечити особливо ретельне спостереження за пацієнтами, в анамнезі яких є прояви алергії на інші препарати, що містять платину. У разі виникнення анафілактичних реакцій під час інфузії застосування препарату слід негайно припинити та розпочати відповідне симптоматичне лікування. Повторне введення оксаліплатину таким пацієнтам протипоказане. Надходили повідомлення про випадки перехресних реакцій з усіма сполуками платини, які іноді завершувалися летально.</p> <p>У разі екстравазації препарату інфузію слід негайно припинити та призначити звичайне місцеве симптоматичне лікування.</p> | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Неврологічні симптоми | Спостерігається неврологічна токсичність застосування оксаліплатину, особливо у разі комбінування з лікарськими засобами, що характеризуються специфічною неврологічної токсичністю. | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-------------------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

| | | |
|--|---|---|
| | У хворих під час інфузії або протягом кількох годин після проведення двохгодинної інфузії може розвинути гортанно-глоткова дистезія. Для запобігання виникненню такої дистезії потрібно проінформувати пацієнта стосовно необхідності уникнення холоду та ковтання свіжої/холодної їжі та/або напоїв протягом декількох годин після застосування препарату. | |
| Синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії | Випадки виникнення синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії (RPLS, також відомого як PRES (синдром зворотної задньої енцефалопатії)) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували оксаліплатин у складі комбінованої хіміотерапії. RPLS є рідкісним зворотним неврологічним захворюванням, що швидко розвивається та може супроводжуватися судомами, артеріальною гіпертензією, головним болем, сплутаністю свідомості, сліпотою та іншими зоровими та неврологічними розладами. | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Нудота, блювання, діарея, дегідратація та гематологічні прояви | При застосуванні оксаліплатину спостерігалась шлунково-кишкова токсичність, яка проявляється у вигляді нудоти та блювання, потребує застосування протиблювальних засобів з профілактичною та/або лікувальною метою. Сильна діарея та/або блювання можуть призвести до зневоднення | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |

| | | | |
|---|-------------------------------------|------------|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| | організму, паралітичної кишкової непрохідності, обструкції кишечника, гіпокаліємії, метаболічного ацидозу та порушення функції нирок, особливо при комбінованому застосуванні оксаліплатину з 5-фторурацилом. | |
| Легеневі прояви | В поодиноких випадках під час терапії оксаліплатином спостерігались легеневі симптоми, такі як непродуктивний кашель, диспное, крепітація. В таких випадках необхідно припинити лікування оксаліплатином до виключення інтерстиціального пневмоніту шляхом проведення додаткових обстежень легенів. | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Печінкові прояви | В поодиноких випадках під час застосування оксаліплатину спостерігались судінні порушення у печінці. У разі порушення функції печінки за даними аналізів або портальної гіпертензії, не зумовлених метастазами у печінці слід зважати на дію препарату. | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |
| Застосування пацієнтам літнього віку | У дослідженнях при застосуванні оксаліплатину пацієнтам віком понад 65 років не було виявлено збільшення токсичності, тому немає необхідності у спеціальній корекції доз для цих пацієнтів. | Запобіжна інформація внесена в інструкцію для медичного застосування. |

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

| | |
|--------------|---|
| Ризик | Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається |
|--------------|---|

| | | | |
|---|-------------------------------------|-----|-----------------|
| Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія | ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ | | ОКСОЛ (OXOL) |
| | Версія | 0.1 | |

| | |
|-------|-----------------------------|
| | потенційним ризиком) |
| немає | |

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

| | |
|--------------|------------------|
| Ризик | Що відомо |
| немає | |

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

Для лікарського засобу ОКСОЛ (OXOL) наявна 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.

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

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

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Змін до плану управління ризиками не було, оскільки номер версії 01.

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|--------|------|------------------|----------|
| 01 | | | |
| | | | |