

# Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

**ТРАЗОГРАФ® 76%**  
розчин для ін'єкцій 76 %  
(МНН – діатризойна кислота)

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Не застосовується, оскільки Тразограф є рентгеноконтрастним діагностичним засобом.

## VI.2.2. Резюме результатів лікування

Тразограф – це контрастна речовина (барвник), що містить йод. Йодовмісні контрастні речовини були одними з перших розроблених контрастних речовин. Йод відомий своєю особливою електронною щільністю та здатністю ефективно розсіювати або зупиняти рентгенівські промені. Він використовується для чіткого відображення на рентгенівських знімках тієї ділянки тіла, яку хоче дослідити лікар. Під час рентгенівського знімка пучок променів проходить через ваше тіло, де він поглинається різною мірою різними тканинами, такими як кістки, м'язи та органи. Коли промені виходять з іншого боку, вони утворюють на плівці візерунок зі світла та тіні. Тразограф допомагає зробити цей візерунок чіткішим. Потім плівку досліджує спеціаліст, який поставить діагноз. Цей препарат призначений лише для діагностичного використання.

### Докази ефективності препарату Тразограф 76%

Меглюміну натрію діатризоат (Урографін), йопамідол та йогексол порівнювали у подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 287 пацієнтів, яким проводили планову кардіоангіографію. Дев'яносто шість пацієнтів отримували Урографін, 98 пацієнтів отримували йопамідол, а 92 пацієнти отримували йогексол. Після коронарної ангіографії спостерігалось прогресуюче зниження середнього рівня сахарного тиску (САТ) (з  $130 \pm 26$  до  $117 \pm 30$  мм рт. ст.) та середнє подовження інтервалу RR (з  $900 \pm 138$  до  $1266 \pm 692$  мс) та інтервалу QTc (з  $440 \pm 61$  до  $471 \pm 73$  мс) і середнє подовження тривалості комплексу QRS (з  $87 \pm 25$  до  $100 \pm 27$  мс) при застосуванні Урографіну, але невелике зниження середнього рівня САТ при застосуванні йопамідолу (з  $138 \pm 25$  до  $128 \pm 27$  мм рт. ст.) та середнє подовження тривалості комплексу QRS при застосуванні йогексолу (з  $85 \pm 29$  до  $90 \pm 24$  мс). Інші параметри суттєво не змінилися. Після застосування Урографіну спостерігалися часті брадіаритмії (синусова пауза 14,5%, асистолія 6%) та депресія сегмента ST. Крім того, він гірше переносився; при цьому 10% пацієнтів відчували сильну нудоту або блювоту, а 30% пацієнтів відчували сильне відчуття жару. Різниця між йогексомом та йопамідолом була незначною (Murdock C.J et al; 1990).

### **Системна гіпокальціємія після клінічних ін'єкцій рентгеноконтрастних речовин: покращення шляхом виключення хелатуючих агентів кальцію**

У цьому дослідженні було порівняно та протестовано два контрастні речовини: Renografin-76® (RG-76) (діатризоат меглюміну та діатризоат натрію), що містить динатрію едетат та цитрат натрію, та Nuраque-76 ® (H-76) (діатризоат меглюміну, діатризоат натрію), що не містить хелатуючих агентів кальцію, щоб перевірити, чи зменшить виключення хелатуючих агентів кальцію з розчинів діатризоату зміни в системному метаболізмі кальцію. Результати показали значне зниження рівня  $Ca^{++}$  ( $P < 0,01$ ) через 5 хвилин після болюсного введення середньої дози 62 мл будь-якої контрастної речовини. Середнє зниження рівня  $Ca^{++}$  було значно більшим ( $P < 0,025$ ) для RG-76 ( $0,096 \pm 0,018$  мМ) порівняно з H-76 ( $0,049 \pm 0,018$  мМ). Середнє збільшення іРТН з RG-76 ( $68 \pm 13$  нанолітрових еквівалентів (нл-екв) на мл) було статистично значущим порівняно із середнім збільшенням з H-76 ( $28 \pm 8$  нл-екв на мл,  $P < 0,01$ ). In vitro RG-76 знижував рівень  $Ca^{++}$  у водних розчинах кальцію у 3,7 рази більше, ніж H-76, але жодна з контрастних речовин не мала прямого впливу на систему аналізу паратиреоїдного гормону. Це дослідження показало, що відсутність хелатуючих агентів

двовалентних катіонів у розчинах діатризоату зменшує їхній вплив на системний метаболізм кальцію (Malette LE et al; 1983).

### **Оцінка гемодинамічного впливу внутрішньовенного введення іонних та неіонних контрастних речовин**

Вплив внутрішньовенного введення іонної контрастної речовини (Ренографін-76 [меглюміну натрію діатризоат та натрію діатризоат]) на тиск у лівому шлуночку (ЛШ), внутрішній діаметр ЛШ та товщину стінки, а також на коронарну та стегнову гемодинаміку порівнювали з впливом гідролітично стабільної неіонної контрастної речовини (Йогексол). Ренографін-76 викликав виражену артеріальну гіпертензію та значне збільшення коронарного та стегового кровотоку, тоді як йогексол не викликав суттєвих змін артеріального тиску та коронарного кровотоку, а також незначне збільшення стегового кровотоку (Higgins CB et al; 1982).

### **Ішемія міокарда під час внутрішньовенного введення контрастної речовини (ДСА) у пацієнтів із серцевими захворюваннями**

Було проведено проспективне дослідження за участю 48 пацієнтів з стенокардією в анамнезі, яких було направлено на цифрову субтракційну ангіографію (ДСА). Кожному пацієнту було введено 2-5 ін'єкцій 40 мл діатризоату меглюміну та діатризоату натрію (Renografin-76, Angiovisist-370 або MD-76) зі швидкістю 15 мл за секунду у верхню порожнисту вену. У одного пацієнта з IV функціональним класом (повна інвалідність) розвинулася фібриляція шлуночків після другої ін'єкції. Ці спостережувані серцеві ефекти після болюсних ін'єкцій гіпертонічного іонного контрастного засобу свідчать про необхідність вжиття спеціальних запобіжних заходів під час проведення внутрішньовенних досліджень ДСА у групі пацієнтів високого ризику (Hesselink JR et al; 1984).

### **Контрастні речовини для кардіоангіографії: вплив неіоногенного агента проти стандартного іонного агента**

Вплив стандартного контрастного агента (натрій метилглюкаміну діатризоату [Renografin 76]) на серцеву гемодинаміку та параметри сироватки крові порівнювали з новим неіоногенним агентом (іогексом) у подвійному сліпому дослідженні за участю 51 пацієнта, який переніс коронарну ангіографію та лівошлуночкову вентрикулографію. При застосуванні жодного з контрастних агентів не спостерігалось суттєвих змін у вимірних параметрах крові. Гемодинамічні зміни спостерігалися при застосуванні обох, але були значно більшими при застосуванні стандартного Renografin, ніж при застосуванні неіоногенного іогексолу з низькою осмоляльністю. Після лівошлуночкової вентрикулографії частота серцевих скорочень збільшувалася, а периферичний артеріальний тиск знижувався при застосуванні обох агентів, але менше при застосуванні іогексолу. Після ін'єкцій у коронарні артерії частота серцевих скорочень та артеріальний тиск знижувалися при застосуванні обох агентів, але зміни були більш вираженими та відбувалися раніше при застосуванні стандартного контрастного матеріалу (Bettmann MA et al; 1984).

### **Інтраопераційна перфузійна контрастна ехокардіографія. Початковий досвід проведення аортокоронарного шунтування.**

Нещодавні розробки в галузі контрастної двовимірної ехокардіографії дозволяють візуалізувати трансмуральний міокардіальний кровотік у режимі реального часу, але не були оцінені в операційній. Це дослідження являє собою перше хірургічне застосування цієї спрямованої методики та було розроблено для оцінки безпеки та ефективності інтраопераційної перфузійної контрастної ехокардіографії в оцінці результатів аортокоронарного шунтування. Були досліджені двадцять чоловіків зі значною ішемічною хворобою серця віком від 49 до 73 років. Пряме введення контрастної речовини в завершені трансплантати підшкірної вени призвело до чіткого визначення міокарда, що постачається кожним трансплантатом, і забезпечило томографічне зображення розподілу контрасту. Ділянка контрасту добре корелювала з розміром та розподілом нативної судини. Швидке вимивання контрасту (менше 20 секунд) свідчило про задовільну регіональну перфузію. Контрастна ехокардіографія подовжила операцію менш ніж на 10 хвилин і не призвела

до жодних періопераційних ускладнень (Kabas JS et al; 1990).

### **Контрастні речовини в сіалографії: Порівняння Lipiodol Ultra Fluid та Urografin 290**

Було проведено проспективне рандомізоване дослідження за участю 60 пацієнтів, які пройшли сіалографію, з метою порівняння Lipiodol Ultra Fluid (UF) (етилдйодстеарат) з Urografin 290 (меглюміну діатризоат 52,1% w/v та натрію діатризоат 7,9% w/v, Schering), де порівнювали якість зображень, клінічну переносимість та побічні ефекти контрасту. Обидва агенти забезпечували адекватне помутніння проток, але у двох пацієнтів, обстежених за допомогою Lipiodol UF, спостерігалось погане заповнення внутрішньозалізних проток. У групі Lipiodol було значно більше побічних ефектів (які також були більш серйозними). Було зроблено висновок, що Urografin 290 є кращим контрастним агентом для сіалографії через краще заповнення внутрішньозалізних проток та більшу клінічну переносимість (Nicholson DA et al; 1990).

### **Рівень гістаміну в плазмі після введення рентгенографічних контрастних речовин**

Було досліджено вплив 2 звичайних контрастних речовин з високою осмоляльністю та 2 нових контрастних речовин з низькою осмоляльністю на рівень гістаміну в плазмі. Досліджувана популяція включала 77 пацієнтів, з яких 25 пацієнтам було проведено внутрішньовенну урографію з Уровісоном 58% (натрій та меглюміну діатризоат), 24 пацієнти отримували внутрішньовенне введення Гексабрікса 320 (натрій та меглюміну йоксаглату) для урографії, 16 пацієнтів отримували внутрішньовенне введення Іопаміро 370 (йопамідол) для урографії та 12 пацієнтів отримували Урографін 76% (натрій та меглюміну діатризоат) для коронарної ангіографії. Усі контрастні речовини викликали підвищення рівня гістаміну в плазмі після ін'єкції (Іопаміро 370 спричинив найменші зміни), а потім рівень гістаміну в плазмі повертався до значень до ін'єкції протягом приблизно 10 хвилин. Не було виявлено жодного зв'язку між величиною збільшення рівня гістаміну та тяжкістю реакції, що виникла (Robertson PW et al; 1985).

### **Вплив іонних та неіонних контрастних речовин на брадиаритмію під час коронарної ангіографії: порівняння Renografin-76, Нураque-76 та Isovue-370**

У дослідженні автор оцінив дванадцять лівокоронарних ангіографій та сім правокоронарних ангіографій, проведених з використанням 10 мл діатризоату меглюміну та діатризоату натрію (Renografin-76 [R76] або Нураque [H76]) або йопамідолу (Isovue 370 [ISO]) методом сліпого рандомізованого дослідження. У семи правокоронарних ангіографіях брадикардія виникала у шести випадках з R76, у трьох з H76 та жодної з ISO. Різниця у частоті брадиаритмії між R76 та ISO була значною під час лівокоронарної та правокоронарної ангіографій ( $p < 0,05$  та  $p < 0,01$  відповідно). Таким чином, іонні контрастні речовини спричиняли більш виражені брадиаритмії, ніж неіонні контрастні речовини під час коронарної ангіографії, особливо R76. Правобарна коронарна ангіографія призвела до більш виражених брадиаритмій, ніж лівобарна коронарна ангіографія. Це дослідження показало, що неіоногенні контрастні речовини (ISO) можуть бути кращими за іонні контрастні речовини (R76 або H76) для коронарної артеріографії (Piao ZE et al; 1990).

### **Переваги неіоногенного контрасту в коронарній артеріографії. Попередні результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження, що порівнює йопамідол з Ренографіном-76**

Автор вивчав серцево-судинні ефекти поширеного іонного контрасту, 76% натрію меглюміну діатризоату (Ренографін-76), та йопамідолу, нового неіоногенного контрастного агента, які порівнювали в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні за участю 17 пацієнтів, які перенесли коронарну артеріографію. Внутрішньокоронарне введення йопамідолу призвело до меншого зниження системного артеріального тиску (4% проти 13%)  $P < 0,001$ , частоти серцевих скорочень (4% проти 26%)  $P < 0,01$  та скоротливості лівого шлуночка,  $P < 0,03$ , ніж Ренографін-76. Крім того, внутрішньокоронарне введення йопамідолу менше подовжувало інтервал QT (23% проти 2%),  $P = 0,001$ , та призводило до меншої зміни амплітуди зубця Т на електрокардіограмі (60% проти 153%),  $P = 0,001$ , ніж Ренографін-76. Ці два агенти мали подібний вплив на коронарний кровотік і призвели до досліджень однаково хорошої якості (Ciuffo AA et al; 1984).

**Селективна коронарна артеріографія: клінічне порівняння двох контрастних речовин**  
Рентгеноконтрастність та ускладнення, пов'язані з застосуванням 52% меглуміну йоталамату та 26% натрію йоталамату (Vascoray®), порівнювали з такими ж, як при застосуванні 66% меглуміну діатризоату та 10% натрію діатризоату (Renografin®-76) у 2258 пацієнтів із серцевими захворюваннями та без них, яким проводилася коронарна артеріографія. Різниця в рентгеноконтрастності не було, а тип і частота побічних реакцій були подібними, але частота була значно вищою ( $p < 0,05$ ) при застосуванні Vascoray® у пацієнтів з констриктивним перикардитом, розшаровуючою аневризмою аорти та первинною легеневою гіпертензією. Різниця в частоті гіпотензії, синусової брадикардії та транзиторної асистолії в групах Renografin®-76 та Vascoray® була статистично значущою. Шлуночкові аритмії виникали у 6% пацієнтів з первинним захворюванням міокарда порівняно із середнім показником 0,7% у пацієнтів без цієї серцевої аномалії ( $p < 0,01$ ), але суттєвої різниці в частоті між двома групами контрастного засобу не було. Усі побічні реакції були проліковані, і протягом періоду дослідження смертності не спостерігалось (Shirey EK et al; 1983).

### **Подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження безпеки, переносимості та ефективності препарату Гексабрикс у дитячій ангіокардіографії**

Гексабрикс, рентгенологічний контрастний агент з низькою осмоляльністю, що складається з меглуміну та натрієвої солі йоксаглікової кислоти (600 мОсм/кг), був оцінений у 50 дітей, які перенесли катетеризацію серця, методом рандомізованого подвійного сліпого дослідження. Порівняно зі звичайним рентгенологічним контрастним агентом (Ренографін-76), Гексабрикс забезпечив помітне зменшення болю або дискомфорту після ін'єкції. Жоден з агентів не викликав суттєвих змін пульсу, частоти дихання або артеріального тиску. Зміни тиску в лівому та правому шлуночках були невеликими та порівнянними для обох груп. Значних порушень ритму не відзначалося. Не було виявлено ознак погіршення функції нирок або печінки в жодній з груп. Сироватковий ЛДГ та КФК підвищилися порівняно з обома контрастними агентами, але без будь-яких певних ознак пошкодження міокарда. Підвищення осмоляльності сироватки після ін'єкції було дещо, але не суттєво, вищим при застосуванні Ренографіну. Протягом перших кількох годин після процедури спостерігалось збільшення кількості циркулюючих сегментоядерних нейтрофілів та реципрокне зменшення кількості лімфоцитів; це було тимчасовим і зникало протягом 24 годин. Якість рентгенологічного зображення майже у всіх випадках оцінювалася як добра або відмінна (Anthony CL et al; 1984).

### **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Невідомо.

### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки**

Не використовуйте Тразограф, якщо у вас алергія на амідотризоат натрію, амідотризоат меглуміну, йод або контрастні речовини, що містять йод, або будь-який інший інгредієнт цього препарату.

Поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом перед тим, як отримати Тразограф, якщо у вас в анамнезі є алергія або схильність до розвитку реакцій гіперчутливості, таких як астма.

Тразограф може впливати на роботу щитовидної залози протягом кількох тижнів після його введення. Якщо вам планують зробити йодний тест на захворювання щитовидної залози, повідомте свого лікаря або персонал лабораторії, якщо ви нещодавно отримали Тразограф.

Поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом перед тим, як отримати Тразограф, якщо у вас в анамнезі є будь-яке захворювання нирок.

Поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом перед тим, як отримати Тразограф, якщо ви приймаєте препарат з класу бігуанідів. Це може призвести до лактацидозу у пацієнтів, які отримують бігуаніди. У пацієнтів літнього віку з аномаліями судин та/або неврологічними розладами існує підвищений ризик розвитку серйозних реакцій на контрастні речовини, що містять йод.

Поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом, перш ніж отримувати Тразограф, якщо у вас є проблеми із серцем або кровообігом, оскільки в рідкісних

випадках алергічної реакції вона, швидше за все, буде серйозною або летальною.

Якщо ви вагітні або годуєте грудьми, вважаєте, що можете бути вагітними, або плануєте вагітність, зверніться за порадою до лікаря або персоналу рентгенологічного відділення/радіолога, перш ніж отримувати цей препарат.

Поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом, перш ніж отримувати Тразограф, якщо у вас в анамнезі є тяжке захворювання печінки. Якщо ви помітили: • свербіж шкіри, висип, пухирі на шкірі (кропив'янка) • утруднене дихання, блювотне задишка, відчуття задухи • набряк обличчя, шиї або тіла • свербіж або сльозотеча в очах, першіння в горлі або носі, хрипоту, кашель або чхання • головний біль, запаморочення, відчуття слабкості • відчуття особливого жару або холоду, пітливість • блідість або почервоніння шкіри • біль у грудях, судоми, тремор • нудоту. негайно повідомте про це рентгенолога або персонал рентгенологічного відділення, оскільки це можуть бути перші ознаки алергічної реакції або шоку.

### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобігання
<b>Гіперчутливість (анафілактичний шок)</b>	Час від часу після використання таких рентгеноконтрастних засобів, як Тразограф® 60% та Тразограф® 76%, спостерігаються реакції гіперчутливості. Зазвичай вони проявляються такими несерйозними респіраторними або шкірними симптомами, як легке порушення зовнішнього дихання, гіперемія (еритема) шкіри, кропив'янка, свербіж або набряк обличчя. Можлива поява таких тяжких побічних реакцій, як ангіоневротичний набряк, субхордальний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок.	Пацієнти з гіперчутливістю або попередньою реакцією на рентгеноконтрастні середовища, що містять йод, мають підвищений ризик розвитку серйозних ускладнень. Перед введенням будь-якого контрастного засобу необхідно з'ясувати наявність алергічних реакцій у анамнезі (наприклад, алергія на морепродукти, пилок, кропив'янка), чутливості до йоду або рентгеноконтрастних середовищ та бронхіальної астми, оскільки повідомлялося, що серйозні реакції на контрастні речовини спостерігаються частіше у пацієнтів з такими станами, і може бути проведена премедикація антигістамінними препаратами та/або глюкокортикоїдами. У разі виникнення реакцій гіперчутливості ін'єкцію контрастної речовини слід негайно припинити та, за потреби, провести спеціальне внутрішньовенне лікування.
<b>Астма</b>	Пацієнти з бронхіальною астмою належать до групи особливого ризику розвитку бронхоспазму або реакції гіперчутливості. Реакції гіперчутливості можуть посилюватися у пацієнтів, які отримують бета-адреноблокатори, особливо у разі бронхіальної астми.	Необхідно враховувати, що пацієнти, які отримують бета-адреноблокатори, можуть бути нечутливими до стандартного лікування реакцій гіперчутливості бета-агоністами. У разі спостереження реакцій гіперчутливості введення контрастної речовини слід негайно припинити та, за потреби, провести спеціальне внутрішньовенне лікування.

<b>Дисфункція щитовидної залози</b>	Невелика кількість вільного неорганічного йоду з йодовмісної контрастної речовини може впливати на функцію щитовидної залози.	Під час обстеження пацієнтів із маскованим гіпертиреозом та зобом потрібен точний підхід, враховуючи можливий ризик.
<b>Ниркова недостатність</b>	В окремих випадках спостерігалася тимчасова ниркова недостатність.	Виявлення пацієнтів з високим ризиком, наприклад, пацієнтів з відомим захворюванням нирок, нирковою недостатністю, нирковою недостатністю після введення контрастної речовини, цукровим діабетом з нефропатією, зменшенням загального об'єму крові, множинною мієломою, пацієнтів старше 60 років, пацієнтів з прогресуючою стадією судинного захворювання, парапротеїнемією, тяжкою гіпертензією та хронічною гіпертензією, уратозом, пацієнтів, які отримують високі або повторні дози препарату.
<b>Лактоацидоз</b>	Застосування внутрішньовенних рентгеноконтрастних речовин, що виводяться нирками, може призвести до тимчасової ниркової недостатності. Це може призвести до лактацидозу у пацієнтів, які отримують бігуаніди.	Для запобігання ускладненням прийом бігуанідів слід припинити за 48 годин до введення контрастної речовини та щонайменше протягом 48 годин після введення. Поновлення прийому метформіну можливе лише після відновлення функції нирок.

### Важливі потенційні ризики

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<b>Аномалії судин та неврологічні розлади</b>	Аномалії судин та неврологічні розлади, що часто спостерігаються у пацієнтів літнього віку, становлять підвищений ризик розвитку серйозних реакцій на йодовмісні контрастні речовини.
<b>Серцево-судинні захворювання</b>	Існує підвищений ризик розвитку серйозних реакцій у пацієнтів, які страждають на тяжкі серцево-судинні захворювання, та особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю та ішемічною хворобою серця.

### Відсутня інформація

<b>Відсутня інформація</b>	<b>Що відомо</b>
<b>Застосування під час вагітності</b>	Безпека використання контрастної речовини вагітними не була належним чином продемонстрована. Оскільки бажано уникати будь-якого радіаційного опромінення вагітних, потрібен збалансований підхід при призначенні рентгенологічного дослідження з контрастом або без нього через можливий ризик. Обстеження за допомогою препарату Trazograf® під час вагітності не рекомендується, практика використання препарату вагітними є недостатньою.
<b>Застосування під час годування груддю</b>	Контрастні речовини, подібні до Тразографу®, що виводяться нирками, у дуже невеликих кількостях виділяються у грудне молоко, ймовірність шкоди для дитини незначна, але перед

	призначенням препарату під час годування груддю необхідно враховувати можливу небезпеку для дитини.
<b>Застосування пацієнтам з тяжкими захворюваннями печінки</b>	У разі тяжкої ниркової недостатності одночасна наявність тяжких порушень функції печінки може значно уповільнити виведення контрастної речовини, що, можливо, вимагатиме діалізу.

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

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### **Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)**

Перш ніж отримувати йопамідол, поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом.

Ви повинні повідомити персонал рентгенологічного відділення, якщо у вас є щось із переліченого:

- будь-який тип захворювання щитовидної залози (наприклад, гіпертиреоз)
- алергія в анамнезі або схильність до розвитку реакцій гіперчутливості (наприклад, якщо у вас сінна лихоманка, астма або екзема)
- проблеми із серцем або кровообігом, оскільки в рідкісних випадках алергічної реакції вона, швидше за все, буде серйозною або летальною.

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

Відсутній новий план розвитку.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно