

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### АНАЛЬГІН (ANALGIN)

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Анальгін тривалий час використовується на території України та повністю довів свою ефективність.

#### ***1. Лікування болю різного походження (головний біль, зубний біль, біль при опіках, невралгії, радикуліти, міозити, ревматизм).***

*Біль* - одна з найважливіших проблем медицини. Біль - це неприємне фізичне або емоційне відчуття, пов'язане з різними пошкодженнями організму людини. Біль є найчастішою скаргою, з якою стикаються лікарі. За даними ВООЗ, в розвинених країнах світу поширеність болю носить пандемічний характер. Больовий синдром - серйозна клінічна проблема, що вимагає значних зусиль з боку лікарів щодо поліпшення якості та ефективності її терапії. Згідно зі статистичними даними служб охорони здоров'я і провідних фахівців з проблеми болю, хронічними больовими синдромами, які є найчастіше наслідком не купірування гострого больового синдрому, в США страждають близько 20 млн чоловік. Хронічний біль - одна з найдорожчих проблем сучасної охорони здоров'я в промислово розвинених країнах. За підрахунками, в цих країнах вона вражає 25-30% населення

*Опік* - руйнування клітин шкіри під дією високих температур. Чим вища температура, тим швидше виникають опіки. Так, в Росії на 1997 рік було зареєстровано 507,6 тисяч осіб, які отримали різні опіки. За кількістю смертей опіки поступаються тільки травмам, отриманим в автомобільних аваріях (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Ожог>).

*Головний біль* - відчуття болю в області черепа. Щорічно головні болі відчувають більше 38% населення.

*Невралгія* - ураження нервів, які спричиняють напади болю. Невралгія може виникнути в будь-якій частині тіла й має різні причини.

*Радикуліт* - це запальне захворювання внаслідок ушкодження нервових закінчень спинного мозку. Найбільш часто радикуліт виявляється у віці 30-50 років.

*Ревматоїдний артрит* - найбільш розповсюджене запальне аутоімунне захворювання, на яке у світі страждає близько 63 млн осіб. Хворі переважно є особами працездатного віку і перебувають під наглядом лікаря. Приблизно 20-30% пацієнтів повністю втрачають працездатність протягом перших 2-3 років хвороби та близько 90% протягом 20 років. В Україні нараховують приблизно 230 тис. хворих на ревматичну хворобу. За останні 10-15 років прояви ревматизму помітно змінилися: частіше спостерігаються захворювання з латентним (скритим) або постійно-рецидивуючим перебігом. Деякі люди помилково вважають, що *ревматизм* - це хвороба переважно людей похилого віку, але часто захворювання в вражає людей молодого віку, дітей (7-15 років) після інфікування організму інфекцією, наприклад, такою, як ангіна. Як правило, ознаки виявляються через 2-3 тижні після ангіни.

Під ревматизмом прийнято мати на увазі групу захворювань, що супроводжуються больовими відчуттями більш-менш своєрідного характеру (ревматичні болі) в м'язах або суглобах.

У типових випадках перші ознаки ревматизму виявляються у вигляді лихоманки, ознак інтоксикації (стомлюваність, слабкість, головний біль), болі в суглобах і інших проявів. Одними з найбільш ранніх ознак ревматизму є болі в суглобах: в першу чергу, уражаються великі суглоби (колінні, ліктьові), болі тягнучого характеру, тупі і тривалі. Для ревматизму характерно швидкий розвиток процесу і таке ж стрімке зникнення запалення і болю в суглобах з відновленням їх функцій.

#### ***2. При лихоманці, у тому числі гіпертермічний синдром, гарячкові стани (при грипі, гострих респіраторних та інших інфекціях).***

*Лихоманка* - це стан, при якому температура тіла піднімається до 38 градусів і вище. Короткочасне підвищення температури тіла допомагає організму боротися із хворобою, однак сильна лихоманка може бути симптомом серйозного захворювання, яке вимагає негайної

медичної допомоги. Лихоманка – це один зі способів, яким імунна система намагається боротися з інфекцією. Найчастіше причиною лихоманки у дітей стає інфекція. А якщо ще точніше, то застуда .

*Грип* - гостра вірусна інфекційна хвороба з дуже швидким розповсюдженням. Згідно зі статистикою МОЗ, 67,7% хворих на грип та застуду - діти до 17 років. Відрізнити грип від застуди можна за такими ознаками:

- раптовий початок хвороби;
- до болю в горлі і кашлі приєднується головний біль, відчуття ломоти в суглобах і м'язах, температура підвищується до 38 ° C і більше;
- до зазначених симптомів додається розлад шлунково-кишкового тракту, блювота і понос.

### **3. Застосування у післяопераційний період.**

*Післяопераційний період* - це період лікування хворого який починається з моменту закінчення операції до відновлення працездатності або переходу на групу інвалідності. Умовно його розділяють на три фази:

- Перша (рання) фаза- 3-5 днів.
- Друга фаза - видужання (до виписки хворого із стаціонару).
- Третя фаза - реабілітації або амбулаторного доліковування, відновлення працездатності.

Самою відповідальною є перша фаза, тому що в ній можуть бути серйозні ускладнення. У післяопераційному періоді необхідно уважно стежити за станом та функцією найважливіших органів і систем, оскільки хірургічна операція і наркоз призводять до відповідних змін в організмі.

У післяопераційному періоді можуть розвиватися окремі порушення функцій внутрішніх органів. Вони, як правило, виникають у тяжкохворих після складних операцій. В одному з найбільш великих досліджень (близько 20 000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні больові відчуття середньої інтенсивності були відзначені в 29,7% випадків (26,4-33%), високої інтенсивності - в 10,9% випадків (8,4 -13,4%) (Dolin S., Cashman J., 2002).

### **4. При нирковій та печінковій коліках (у комбінації зі спазмолітичними засобами).**

**Ниркова коліка** - комплекс симптомів, пов'язаних з обструкцією (закупоркою) верхніх сечовивідних шляхів, і порушенням відтоку сечі з нирки в сечовий міхур. Це серйозна патологія, яка потребує екстреної медичної допомоги та госпіталізації, оскільки при несприятливому перебігу можливий розвиток важких ускладнень. Поширеність ниркової коліки пов'язана з закупоркою сечовивідних шляхів нирковими каменями.

Близько 90% нападів ниркової коліки викликані на сечокам'яну хворобу - хронічною недугою верхніх сечовивідних шляхів, що супроводжується утворенням в них каменів.

Імовірність розвитку нападів ниркової коліки пов'язані з віком. Рідше захворювання розвивається в дитячому та юнацькому віці, трохи частіше у людей похилого віку. Пік захворюваності припадає на вік 30-50 років. У чоловіків хвороба розвивається дещо частіше, ніж у жінок.

**Печінкова коліка** - найтипівіший симптом жовчнокам'яної хвороби (рідше дискінезії жовчних шляхів). Коліку найчастіше викликають камені, що перешкоджають вільному відтоку жовчі, гостре розтягнення міхура або жовчних шляхів вище перешкоди.

У світі кожна п'ята жінка і кожен десятий чоловік мають камені в жовчному міхурі і/або жовчних протоках (<http://health-ua.com/articles/1314>).

Біль (дуже інтенсивна) може бути постійною і спастичною. Напад печінкової коліки може супроводжуватися блювотою, що не приносить полегшення. Тривалість больового нападу від декількох хвилин до декількох годин, у деяких хворих до 2 діб

([http://health-ua.com/pics/pdf/2010\\_20/58hgytopjfglrl.pdf](http://health-ua.com/pics/pdf/2010_20/58hgytopjfglrl.pdf)).

### **VI.2.2 Резюме результатів лікування.**

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ **АНАЛЬГІН, розчин для ін'єкцій**; в ампулах по 2 мл, по 10 ампул у картонній пачці з перегородками або по 5 ампул в однобічній блістері, по 2 блістери в пачці не проводилися, оскільки даний препарат є

генериком (генерик - це відтворений препарат, який є аналогом вже зареєстрованого оригінального лікарського засобу). Дані доступної медичної літератури вважаються достатніми для проведення оцінки безпеки ЛЗ **АНАЛЬГІН, розчин для ін'єкцій**; в ампулах по 2 мл, в рамках запропонованих терапевтичних показань.

- Було проведено два дослідження де оцінювалась ефективність метамізолу натрію для застосування при головному болю. У дослідженні приймало участь 636 пацієнтів з головною біллю різного походження. Значне полегшення болю спостерігалось через 30-60 хвилин після введення 1 граму внутрішньовенно метамізолу натрію у порівнянні з лікарським засобом без вмісту лікарських речовин. Результати показують, що метамізол ефективно знімає головний біль при прийомі всередину (одне дослідження) або внутрішньовенно (одне дослідження) (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004842.pub2/full>)

- Проведено два дослідження де порівнювали жарознижувальну ефективність парацетамолу, ібупрофену і метамізолу натрію. У дослідженні прийняли участь 628 дітей у віці від 6 місяців до 6 років з підвищенням температури тіла до 38,5-40,5 ° С. Діти отримували одне з наступних жарознижувальних засобів: метамізол натрій в дозі 15 мг/кг маси тіла, парацетамол в дозі 12 мг/кг або ібупрофен в дозі 10 мг/кг при температурі тіла  $\geq 39,2$  ° С і 5 мг / кг -  $< 39,2$  ° С. Частка пацієнтів, у яких відзначено зниження температури тіла на  $\geq 1,5$  ° С, склала 77% серед тих, хто застосовував парацетамол, 86% - метамізол натрію і 83% - ібупрофен. Час досягнення цього зниження було порівняти у всіх групах. Проте, частота досягнення нормалізації температури тіла була значно вище серед пацієнтів які застосовували метамізолу натрій і ібупрофен в порівнянні з парацетамолом (Wong A., Sibbald A., Ferrero F. et al. (2001) Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clin. Pediatr., 40(6): 313–324).

- Метою дослідження було вивчення ефективності та безпеки метамізолу натрію для післяопераційної знеболювальної терапії у дітей віком до 1 року. 316 дітей у віці 0 – 12 місяців, отримували одноразову дозу метамізолу натрію для післяопераційної терапії болю у дозі 9,2-29,8 мг на 1 кг. Разові внутрішньовенні дози метамізолу натрію, що використовуються для профілактики або лікування післяопераційного болю, були безпечні більш ніж у 300 дітей у віці до 1 року. Ймовірність серйозних побічних реакцій була нижчою, ніж 1%. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595441>)

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

Не застосовано.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ.

| Ризик                                                                                      | Що відомо                                                                                                                                                                                                                                   | Запобіжні заходи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тяжкі реакції гіперчутливості/ алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок             | Тяжкі прояви алергії, що можуть викликати різке падіння артеріального тиску, набряки обличчя та шиї, прискорене серцебиття – призводять до тяжких наслідків для здоров'я пацієнта та можуть становити загрозу життю, аж до випадків смерті. | <b>Існують.</b><br><br>Пацієнту не можна застосовувати лікарський препарат при підвищеній чутливості до компонентів препарату. У разі появи алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити і звернутись до лікаря або звернутися до лікувального закладу.<br><br><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом. |
| Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса Джонсона, синдром Лайєлла, DRESS-синдром) | Серйозні шкірні реакції проявляються виникненням набряклих висипів на шкірі, що злушуються. Це супроводжується сильним болем і наявністю ділянок шкіри, яка                                                                                 | <b>Існують.</b><br><br>Застосування препарату необхідно припинити при першій появі шкірних висипань або при появі будь-яких інших                                                                                                                                                                                                                         |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>відмирає.<br/>Може призвести до серйозних порушень здоров'я, аж до летального випадку.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>ознак алергії.<br/>При проявах, що загрожують життю необхідно припинити застосування препарату, викликати бригаду швидкої невідкладної допомоги або звернутись до лікаря.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Порушення кровотворення | <p>Агранулоцитоз, раптове та різке зменшення кількості гранулоцитів (тип білих кров'яних тілець), що може призвести до розвитку серйозних або навіть смертельних інфекцій, є відомою побічною реакцією при застосуванні лікарських засобів, що містять метамізол (metamizole).<br/>Ця побічна реакція може виникнути в будь-який час під час лікування або невдовзі після припинення застосування лікарського засобу, а також у людей, які раніше приймали метамізол (metamizole) без негативних наслідків. Вона не пов'язана з дозою метамізолу (metamizole), що застосовується.</p> | <p><b>Існують.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ви повинні бути уважними до появи симптомів агранулоцитозу, включаючи гарячку, озноб, біль у горлі та болючі виразки на слизових оболонках, особливо у роті, носі та горлі або в ділянці статевих органів чи анального отвору, як під час, так і невдовзі після припинення лікування лікарськими засобами, що містять метамізол (metamizole).</li> <li>■ При появі цих симптомів слід припинити застосування лікарського засобу та терміново звернутися за медичною допомогою.</li> <li>■ Якщо метамізол (metamizole) застосовується при гарячці, деякі ранні симптоми агранулоцитозу можуть залишитися непоміченими. Подібним чином, симптоми можуть бути замасковані, якщо ви застосовуєте метамізол (metamizole) разом з антибактеріальним засобом.</li> <li>■ Якщо у вас з'являються симптоми агранулоцитозу, ваш лікар повинен негайно зробити аналіз крові, щоб перевірити рівень клітин крові.</li> <li>■ Ви не повинні застосовувати ці лікарські засоби, якщо у вас раніше спостерігався агранулоцитоз, спричинений метамізолом (metamizole) або подібними лікарськими засобами, відомими як піразолони або піразолідини, якщо у вас є порушення функції кісткового мозку або захворювання, що впливають на утворення або функціонування клітин крові.</li> <li>■ Інструкції для медичного застосування різних лікарських засобів, що містять метамізол (metamizole), вказують на агранулоцитоз як на рідкісну або дуже рідкісну побічну реакцію, а в</li> </ul> |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>деяких випадках – як на побічну реакцію, частота якої не відома. Хоча для мінімізації цього ризику вже існують застереження, інструкції для медичного застосування будуть оновлюватися з більш детальною інформацією про те, як розпізнати симптоми агранулоцитозу та коли слід звернутися до лікаря.</p> <p>Якщо у вас виникли запитання або занепокоєння щодо ваших лікарських засобів, зверніться до свого лікаря або фармацевта.</p>                                                                                                                                                                                                                                                |
| Тяжкі порушення з боку нирок    | Гостра ниркова недостатність - розвивається раптово та супроводжується частковим або повним порушенням функції нирок. Складова препарату виділяється із сечею, тому накопичення може призвести до порушення функції нирок, аж до тяжких уражень, особливо у пацієнтів, що вже мають порушення функції нирок.                                                                                                                                                                                | <p><b>Існують.</b></p> <p>З метою зменшення побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Медикаментозне ураження печінки | Медикаментозне ураження печінки – це випадки порушення функціонування печінки через вплив лікарських засобів (в тому числі, метамізолу). Повідомлялося про випадки гепатиту, що виникали в період від декількох днів до декількох місяців після початку лікування. У більшості пацієнтів стан нормалізувався після відміни терапії метамізолом; однак, повідомлялося про окремі випадки прогресування захворювання до гострої печінкової недостатності, що вимагала трансплантації печінки. | <p><b>Існують.</b></p> <p>Пацієнтів слід повідомити про необхідність звернення лікаря у разі виникнення симптомів, що свідчать про ураження печінки. Таким пацієнтам прийом метамізолу слід припинити та провести оцінку функції печінки.</p> <p>У разі виникнення таких симптомів як відчуття нудоти (нудота та блювання), лихоманка, відчуття втоми, втрата апетиту, забарвлення сечі у темний колір, забарвлення калу у світлий колір, пожовтіння шкіри або білка ока, свербіж, висипання або біль у верхній частині живота, застосування Анальгіну слід припинити та необхідно звернутися до лікаря.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |

#### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.

| Ризик                                                         | Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим 100 мм.рт.ст | <p>Не можна вводити препарат внутрішньовенно хворим із артеріальним тиском, нижчим 100 мм рт. ст. через ризик ще більшого зниження тиску. Це може призвести до втрати свідомості.</p> <p>Для запобігання різкому зниженню артеріального тиску внутрішньовенне введення потрібно проводити повільно, пацієнт повинен знаходитись у положенні лежачи, <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом</p> |

#### ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ.

Немає.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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 має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

Агранулоцитоз, раптове та різке зменшення кількості гранулоцитів (тип білих кров'яних тілець), що може призвести до розвитку серйозних або навіть смертельних інфекцій, є відомою побічною реакцією при застосуванні лікарських засобів, що містять метамізол (metamizole). Звернення до медичних та фармацевтичних працівників за допомогою «Інформаційний лист-звернення для спеціалістів системи охорони здоров'я» у якості важливого заходу з мінімізації серйозних наслідків відомої побічної реакції (агранулоцитоз) при застосуванні знеболювальних засобів, що містять метамізол (metamizole).

*Мета й обґрунтування.*

Підвищити обізнаність про цю серйозну побічну реакцію серед пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я та сприяти її ранньому виявленню та діагностиці.

*Пропоновані заходи:*

Публікація інформаційного листа-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я на спеціальній сторінці веб-сайту ДП «Державний експертний центр МОЗ України» та веб-сайті ПрАТ «Лекхім-Харків».

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

Для даного лікарського засобу не планується проведення досліджень в післяреєстраційний періоді.

#### ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.

Не застосовано.

#### ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

#### VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.

| Дата затвердження | Версія | Проблема безпеки              |                                                               | Коментар                                                  |  |
|-------------------|--------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--|
| 12.10.2016        | 1.0    | Основні проблеми безпеки      |                                                               | Затверджено.<br>Наказ МОЗ України<br>№ 971 від 28.08.2017 |  |
|                   |        | Важливі ідентифіковані ризики | Синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла                  |                                                           |  |
|                   |        |                               | Тяжкі реакції підвищеної чутливості                           |                                                           |  |
|                   |        |                               | Порушення кровотворення                                       |                                                           |  |
|                   |        |                               | Тяжкі порушення з боку нирок                                  |                                                           |  |
|                   |        | Важливі потенціальні ризики   | Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим 100 мм.рт.ст |                                                           |  |
|                   |        |                               | Тривале застосування – ризик мієлотоксичності                 |                                                           |  |
|                   |        | Відсутність інформації        | Немає                                                         |                                                           |  |
| 15.02.2022        | 1.1    | Основні проблеми безпеки      |                                                               | Не затверджено                                            |  |

|            |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                           |
|------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |     | <div>Важливі ідентифіковані ризики</div> <div>Тяжкі реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок.</div> <div>Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса Джонсона, синдром Лайєлла, <b>DRESS-синдром</b>)</div> <div>Порушення кровотворення</div> <div>Тяжкі порушення з боку нирок</div> <div>Важливі потенційні ризики</div> <div>Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим за 100 мм.рт.ст</div> <div>Відсутність інформації</div> <div>Немає</div>                                                                                       |                                                                                                                                           |
| 11.07.2022 | 1.2 | <div><b>Основні проблеми безпеки</b></div> <div>Важливі ідентифіковані ризики</div> <div>Тяжкі реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок.</div> <div>Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса Джонсона, синдром Лайєлла, <b>DRESS-синдром</b>)</div> <div>Порушення кровотворення</div> <div>Тяжкі порушення з боку нирок</div> <div>Медикаментозне ураження печінки</div> <div>Важливі потенційні ризики</div> <div>Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим за 100 мм.рт.ст</div> <div>Відсутність інформації</div> <div>Немає</div> | Затверджено. Наказ МОЗ №1767 від 29.09.2022 р.                                                                                            |
| 18.03.2025 | 1.3 | <div><b>Основні проблеми безпеки</b></div> <div>Важливі ідентифіковані ризики</div> <div>Тяжкі реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок.</div> <div>Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса Джонсона, синдром Лайєлла, <b>DRESS-синдром</b>)</div> <div>Порушення кровотворення</div> <div>Тяжкі порушення з боку нирок</div> <div>Медикаментозне ураження печінки</div> <div>Важливі потенційні ризики</div> <div>Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим за 100 мм.рт.ст</div> <div>Відсутність інформації</div> <div>Немає</div> | Розроблено додаткові заходи з мінімізації ризику (DHPC): Розповсюдження інформаційного листа-звернення для спеціалістів охорони здоров'я. |
| 03.03.2026 | 1.4 | <div><b>Основні проблеми безпеки</b></div> <div>Важливі ідентифіковані ризики</div> <div>Тяжкі реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок.</div> <div>Тяжкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса Джонсона, синдром Лайєлла, <b>DRESS-синдром</b>)</div> <div>Порушення кровотворення</div> <div>Тяжкі порушення з боку нирок</div>                                                                                                                                                                                                                | Враховано зауваження до проекту ІМЗ та оновлено відповідні розділи ПУР.                                                                   |

|  |  |                           |                                                                  |  |
|--|--|---------------------------|------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |                           | Медикаментозне ураження печінки                                  |  |
|  |  | Важливі потенційні ризики | Хворі із систолічним артеріальним тиском, нижчим за 100 мм.рт.ст |  |
|  |  | Відсутність інформації    | Немає                                                            |  |