



ДОЧІРНЄ ПІДПРИЄМСТВО «ФАРМАТРЕЙД»
РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ФЛУКОНАЗОЛ, розчин для інфузій
Міжнародне непатентоване найменування: Fluconazole

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Флуконазол 0.2% розчин для інфузій, це антибактеріальний засіб для системного застосування. 100 мл розчину містять флуконазолу 200мг.

Показання. Лікування таких захворювань у дорослих, як:

- запалення оболонок головного і спинного мозку в результаті поразення грибком переважно у людей з ослабленим імунітетом;(криптококовий менінгіт)
- системне поразення грибком шкіри, підшкірної клітковини, внутрішніх органів і кісток;
- захворювання при якому грибова інфекція проникає в кров і розноситься по всьому організму;
- грибові інфекції (кандидози) слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, грибова інфекція сечових шляхів, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок;
- хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевої терапії.

Профілактика таких захворювань у дорослих, як:

- рецидив криптококового менінгіту(запалення оболонок мозку в результаті зараження грибком) у пацієнтів з високим ризиком його розвитку;
- рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку;
- профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалим зниженням нейтрофілів(наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію чи пацієнтів при трансплантації стовбурових клітин).

Флуконазол застосовують дітям від народження для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримуючу терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.

Захворюваність. Відомо, що, захворювання, які викликаються паразитичними патогенними грибами (мікози) особливо системні, не виникають в осіб з напруженим імунітетом, тому, що, більшість збудників цих мікозів досить поширені в навколишньому середовищі, можуть вільно рости, розмножуватись та зберігатися поза організмом людини. Для патологічного процесу, викликаного збудником мікозу, основною умовою розвитку захворювання є наявність у сприятливого організму імунодефіциту. Так, ще наприкінці 90-х років криптококовий менінгіт діагностували винятково у пацієнтів з ВІЛ інфекцією. За останні 15 років ріст рівня захворюваності криптококовим менінгітом у пацієнтів без ВІЛ інфекції значно збільшився та продовжує рости. Отже криптококоз(поширена грибова інфекція яка

починається з ураження легень) виникав у них за наявності обов'язкової для розвитку даного захворювання ослаблення імунітету (імуносупресії), але не пов'язаної з ВІЛ.

Супутні захворювання. Захворювання, які пов'язані з імунодефіцитними станами, найчастіше ВІЛ-інфекція..

Основні методи лікування: Існують фармацевтичні методи(раціональна антибіотикотерапія з досягненням високої концентрації препарату; дезінтоксикаційна терапія та корекція порушених функцій життєвоважливих органів .

Смертність. Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні із застосуванням сучасної етіологічної, патогенетичної терапії, летальність при інфекціях центральної нервової системи залишається досить високою (10–60 %) і за останні 20 років суттєво не змінилась.

Смертність при не лікуванні бактеріального менінгіту перевищує 90%, при ранній терапії вона може знизитися до 10-20%. Летальність новонароджених від інфекційних захворювань обумовлених грибами *Candida* складає 25%.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власні клінічні дослідження Заявником не проводилися, однак, спираючись на інформацію з медичної літератури клінічне застосування підзвітного лікарського засобу дуже широке. У випадках чутливості мікроорганізмів до ЛЗ ефективне лікування інфекцій що викликаються грибами роду(*candida*) таких, як криптококовий менінгіт, кокцидіоз, інвазивні кандидози, кандидози слизових оболонок, хронічний атрофічний кандидоз.

При змішаних інфекціях, застосовують комплексне лікування антибактеріальними засобами. Флуконазол застосовують з профілактичною метою при рецидивах крипто- кокового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку, рецидив кандидозу рото- глотки, або стравоходу. Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Недостатньо даних щодо лікування флуконазолом у пацієнтів з печінковою недостатністю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозна алергічна реакція (Анафілаксія).	Виникнення небажаних наслідків алергічного походження після застосування препарату.	Не слід застосовувати особам схильним до алергічних реакцій. Застосовувати препарат згідно інструкції для медичного застосування.
Гепатотоксичність (отруєння печінки)	Виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця.	Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із

		порушеннями функцій печінки
Тяжкі шкірні реакції	Синдром Стивенса-Джонсона – це тяжке захворювання, яке відносять до підвиду алергічних впливів. В результаті прояву синдрому у хворого вражається досить великий відсоток шкірного покриву. Повідомлялося про реакцію лікарських засобів з еозинофілією та системними симптомами (DRESS синдром).	При появі висипу, який можна пов'язати з флуконазолом, препарат слід відмінити.
Зміна серцевого ритму, (Подовження інтервалу QT)	Застосування Флуконазолу було пов'язано з подовженням QT-інтервалу (відхилення на ЕКГ, яке називається «синдром подовженого QT»). Іноді застосування флуконазолу з деякими ліками, які можуть впливати на інтервал QT, може збільшувати ризик його розвитку.	Пацієнти, які мають будь-які проблеми в минулому з серцем, та які приймають інші ліки, повинні інформувати свого лікаря. Флуконазол має прийматися під додатковим наглядом при прийомі з іншими препаратами, які можуть впливати на QT інтервал.
Зміна концентрації флуконазолу або інших допоміжних речовин в крові через взаємодію з СYP	При взаємодії : Одночасне призначення з антикоагулянтами збільшує протромбіновий час, що може призвести до кровотеч; - 200 мг флуконазолу один раз на добу і 20мг цизаприду чотири рази на добу призводило до значимого зростання концентрації цизаприду в плазмі крові; - При призначенні мідазоламу внутрішньо застосування флуконазолу призводить до значного підвищення концентрації першого і до виникнення психоomotorних реакцій. - При одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій вінкристину і вінбластину, що може призвести до нейротоксичних ефектів.	Уникати одночасного використання флуконазолу з препаратами CYP3A4 або знижувати дозування. Ретельний збір анамнезу лікарем супутніх лікарських засобів, які отримує пацієнт перед призначенням флуконазолу

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Репродуктивна токсичність	Дані, отримані при спостереженні за кількома сотнями вагітних жінок, які отримували флуконазол, не демонструють підвищеного ризику небажаних ефектів у плода. Були описані випадки множинних уроджених пороків у новонароджених дітей, матері яких протягом 3 місяців і більше застосовували флуконазол у високих дозах (400–800 мг на добу) з приводу кокцидіодомікозу. Зв'язок між цими порушеннями та прийомом флуконазолу невстановлений.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Пацієнти із порушення функції печінки	Недостатньо даних щодо лікування флуконазолом у пацієнтів з печінковою недостатністю

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

Флуконазол не вимагає додаткових заходів з мінімізації ризиків.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ НЕПРОФЕСІЙНОЮ/ДОСТУПНОЮ МОВОЮ (МЕДИЧНИЙ ТЕРМІН)

Не застосовується

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

Не застосовується

VI.2.6.1 Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовується

VI.2.6.2 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія ПУР	Дата ПУР	Проблема безпеки	Коментар
1		Ідентифіковані ризики: ▪ Серйозна алергічна реакція (Анафілаксія) ▪ Гепатотоксичність (отруєння печінки) ▪ Тяжкі шкірні реакції ▪ Зміна серцевого ритму (Подовження інтервалу QT) ▪ Зміна концентрації флуконазолу або інших допоміжних речовин в крові через взаємодію з СУР Потенційні ризики: ▪ Репродуктивна токсичність Відсутність інформації: Пацієнти із порушенням функції печінки	Всі частини та додатки доповнено актуальною інформацією, яка внесена в інструкцію для медичного застосування.
	15.03.2022р		Внесено зміни до інструкції для медичного застосування до розділу «Особливості застосування», «Побічні реакції відповідно до рекомендацій PRAC.
	22.03.2022р		Внесено зміни в інструкцію для медичного застосування у розділ «Термін придатності» Затверджено 18міс. Запропоновано 2 роки.