

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ФЛЮЗАК,

таблетки по 50 мг або 200 мг
(флуконазол)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Щорічно криптококовий менингіт уражає 1000 000 населення та спричиняє 600 000 смертей на рік. Криптококоз розвивається у 15% всіх пацієнтів, хворих на СНІД [Sloan D.J., Parris V., 2014].

Грибки роду *Coccidioides* є ендемічними для широт між 40° пн.ш. та 40° пд. ш [American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009]. Точна кількість захворювань невідома у зв'язку із тим, що в 60% випадків інфекція є безсимптомною. Щорічно лише в США реєструють 150 000 випадків захворювання **кокцидіомікозом** [Increase in Coccidioidomycosis, 2009]. За даними клінічних досліджень кандидоз спостерігали у половини всіх пацієнтів, хворих на СНІД [Anwar K.P. et al., 2012]. Наявність кандидозу ротової порожнини корелює із числом CD4+ Т-лімфоцитів. Встановлено, що кандидоз ротової порожнини розвивається у 44% ВІЛ-позитивних пацієнтів, у яких число CD4+ Т-лімфоцитів становило менше 400 [Barr C.E., 1992]. Інфекції, спричинені *Candida* sp. становлять до 8-10% нозокоміальних інфекцій кровотоку [Yapar N., 2014]. **Інвазивний кандидоз** уражає близько 15% пацієнтів із ураженою імунною системою [Choo Z.W., 2010]. Кількість мікозів у пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію зростає щорічно у зв'язку зі зростанням кількості операцій з трансплантації органів. У пацієнтів, яким трансплантують солідні органи найчастіше спостерігають кандидоз (53%), потім – аспергильоз (19%), криптококоз (8%), інші плісняві грибки (8%), ендемічні грибки (5%) та зигомкоз (2%). У пацієнтів із трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин найчастішим чинником мікозів є *Aspergillus* (43%), потім *Candida* (28%) [Low C.Y., Rotstein C., 2011].

C. albicans, який є збудником **кандидозу слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурії, хронічного кандидоз шкіри і слизових оболонок**, виявляють у 45% новонароджених, 45%-46% здорових дітей, 30-45% дорослих людей [Акрап А., 2002].

Люди, яких уражає стоматит, спричинений використанням зубних протезів – це особи середнього віку та похилі люди, частіше жінки. Він зустрічається у 15% - 70% всіх пацієнтів, що носять зубні протези [Gendreau L., Loewy Z.G., 2011]. Розповсюдженість цього захворювання може сягати 70% у похилих людей, за якими доглядають дома [Scully C., 2008]. *C. albicans* є збудником **хронічного афтозного стоматиту** [Eguia A. et al., 2013].

Грибки роду *Candida* виявляють у 10 – 20% здорових жінок дітородного віку, 6 – 7% жінок у стадії менопаузи та 3 – 6% дівчат препубертатного віку, хоча наявність збудника не завжди є свідченням захворювання [Tibaldi C. et al., 2009]. За оцінками **вульвовагінальний кандидоз** уражає близько 20% жінок щорічно. Частота першого діагностування різко збільшується у віці 17 років, 54,7% жінок хоча б раз хворіли на вульвовагінальний кандидоз у віці до 25 років.

Баланіт є звичним станом і уражає 3 – 11% всіх чоловіків у будь-якому віці [Johnsson K.M. et al., 2013]

За оцінками частота **дерматомікозів** становить 10,6 випадків на 100 000 населення. Розповсюдженість становить 13,5% [Falahati M., 2003].

Розповсюдженість **оніхомікозу** у різних країнах становить від 2-3% населення у США до 13% у Фінляндії [Elewski B.E., Charif M.A., 1997; Heikkälä H, Stubbs S., 1995]. Начастішими патогенами – збудниками оніхомкозу є: *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Candida albicans*, *Epidermophyton floccosum* [Elewski B.E., 1998].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Діюча речовина лікарського засобу ФЛЮЗАК, таблетки – флуконазол – є протигрибковим засобом класу триазолів, потужним та селективним інгібітором грибкових ферментів,

необхідних для синтезу ергостеролу. У дослідженнях флуконазол мав виразну активність при криптококовому менінгіті [Datta K. et al., 2003], кокцидіомікозі [Ampel N.M., 2015], інвазивних кандидозах [Kett D.H. et al., 2011], кандидозі ротової порожнини [Koletar S.L. et al., 1990], кандидозному стоматиті [Budtz-Jørgensen E. et al., 1988], вагінальному кандидозі та для зниження частоти його рецидивів [Ringdahl E.N., 2000], кандидозному баланіті [Stary A. et al., 1996], дерматомікозах [Stary A., Sarnow E., 1998], дерматофітному оніхомікозі [Scher R.K. et al., 1998], для профілактики криптококового менінгіту у пацієнтів, хворих на СНІД [Parkes-Ratanshi R, Wakeham K, Levin J, et al., 2011], для профілактики орофарингеального кандидозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [Marriott D.J. et al., 1993], при профілактиці системного кандидозу у пацієнтів із імунодефіцитом та нейтропенією [Lortholary O., Dupont B. 1997; a Just-Nübling G. et al., 1991]. Лікарський засіб ФЛЮЗАК, таблетки по 50 мг та 200 мг, є лікарським засобом з добре вивченим профілем безпеки та ефективністю.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності застосування ЛЗ за наступних умов:

- Застосування в період вагітності або годування груддю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування ЛЗ за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ФЛЮЗАК, таблетки по 50 мг та 200 мг

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
<i>Анафілаксія</i>	ЛЗ ФЛЮЗАК у рідкісних випадках може викликати анафілактичні реакції.	Протипоказано застосування ЛЗ при гіперчутливості до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
<i>Гепатотоксичність</i>	При застосуванні ЛЗ ФЛЮЗАК може виникати печінкова недостатність, гепатоцелюлярний некроз, гепатити, гепатоцелюлярне ураження. Застосування флуконазолу асоціювалося з виникненням рідкісних випадків розвитку тяжкої гепатотоксичності, включаючи летальні випадки, головним чином у пацієнтів із тяжкими основними захворюваннями. У випадках, коли розвиток гепатотоксичності асоціювався із застосуванням флуконазолу, не було відзначено її явної залежності від загальної добової дози препарату, тривалості терапії, статі або віку пацієнта. Зазвичай гепатотоксичність, спричинена флуконазолом, оборотна, а її прояви зникають після припинення терапії.	Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки. Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астения, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому

		випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем.
<i>Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT</i>	<p>ЛЗ ФЛЮЗАК може викликати такі розлади з боку серця як: пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует», подовження інтервалу QT.</p> <p>Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні препарату Флюзак. Такі повідомлення стосувалися пацієнтів із тяжкими захворюваннями при поєднанні багатьох факторів ризику, такими як структурні захворювання серця, порушення електролітного обміну та одночасне застосування інших лікарських засобів, що впливають на інтервал QT.</p> <p>Повідомлялося про розвиток побічних реакцій з боку серця, у тому числі про пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» у пацієнтів, які одночасно застосовували флуконазол та цизаприд, терфенадин, астемізол, пімозид, хінідин, еритроміцин.</p> <p>Флуконазол може спричинити підвищення концентрації галофантрину у плазмі крові за рахунок пригнічення CYP3A4. Одночасне застосування цих лікарських засобів може призводити до підвищення ризику розвитку кардіотоксичності (подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует») та, як наслідок, до раптової серцевої смерті.</p>	<p>Флюзак слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій.</p> <p>Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP2A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, терфенадину, пімозиду, хінідину, аміодарону та еритроміцину).</p> <p>Слід уникати застосування комбінації галофантрину з флуконазолом.</p>
<i>Тяжкі шкірні реакції</i>	<p>ЛЗ ФЛЮЗАК рідко може викликати тяжкі шкірні реакції: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, алопеція.</p> <p>Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.</p>	<p>Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипи, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипів або</p>

		мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.
--	--	--

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ФЛЮЗАК, таблетки по 50 мг та 200 мг**

Ризик	Що відомо
<i>Вроджені патології у новонароджених, матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіоїдозу</i>	Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіоїдозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.
<i>Застосування у дітей з генітальним кандидозом</i>	Ефективність та безпечність застосування ЛЗ для лікування генітальних кандидозів у дітей не встановлені, незважаючи на вичерпні дані щодо застосування препарату ФЛЮЗАК дітям. Якщо існує нагальна потреба застосування препарату підліткам (віком від 12 до 17 років), слід застосовувати звичайні дози для дорослих.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ФЛЮЗАК, таблетки по 50 мг та 200 мг**

Ризик	Що відомо
<i>Застосування в період вагітності або годування груддю</i>	<p>Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брахіцефалію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечопроменевий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400–800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіоїдозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.</p> <p>Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.</p> <p>Дані, отримані під час одноразового або повторного застосування флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували підвищеного ризику виникнення побічних реакцій у плода.</p> <p>Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності.</p> <p>Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю.</p> <p>Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації ніж у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше.</p>

	<p>Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу.</p> <p>Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок досліджуваних тварин.</p>
--	---

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.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР – відсутні.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
-	-	-	-