

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Торгова назва:** ФЛУКОНАЗОЛ,  
розчин для інфузій 0,2 % по 100 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці.

**МНН:** Fluconazole

### ***VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання***

Кандидоз — це інфекційне захворювання слизових оболонок, шкіри і внутрішніх органів, викликане грибами роду *Candida*. За даними ВООЗ, до 20 % населення світу хоча б один раз протягом життя перенесли різні форми кандидозної інфекції.

Вульвовагінальний кандидоз — інфекційне ураження, що супроводжується запаленням слизової оболонки піхви, яке викликають гриби роду *Candida*. В нормі гриби *Candida* живуть в кишечнику жінки і не завдають шкоди здоров'ю. Але за певних умов гриби *Candida albicans* можуть замінити нормальну мікрофлору піхви жінки і викликати кандидозний вагініт/вульвіт. В даний час за частотою поширення вульвовагінальний кандидоз займає друге місце після бактеріального вагінозу. За даними різних дослідників, від 15 до 40 % інфекційних уражень вульви і піхви обумовлені грибковою інфекцією. Близько 75 % жінок страждають даним захворюванням принаймні один раз протягом життя. 10-20 % жінок є безсимптомними носіями грибів, при цьому гриби найчастіше локалізуються в піхві; у вагітних жінок колонізація грибами може сягати 40 %. Від 40 % до 50 % жінок мають рецидиви вульвовагінального кандидозу, а у 5-8 % захворювання переходить в хронічну форму.

Кандидоз порожнини рота зустрічається у 5 % новонароджених і майже у 10 % немовлят. У здорових дорослих людей це досить рідкісне захворювання. У літніх людей поширеність кандидозу наближається до 10 %.

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

Ефективність флуконазолу при гострому вагінальному кандидозі була продемонстрована у трьох подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях. Всього 368 пацієнтів отримували лікування флуконазолом або іншим протигрибковим препаратом азолу (тобто кетоконазолом, міконазолом, ітраконазолом). Всім пацієнтам було призначено разову дозу флуконазолу 150 мг порівняно з повторною дозою порівняльних азольних протигрибкових лікарських засобів, і всі дослідження зробили висновок, що разова доза флуконазолу була ефективною при лікуванні вагінального кандидозу.

Проведено проспективне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження, порівнюючи разову дозу 150 мг флуконазолу з двома послідовними дозами 150 мг флуконазолу, що давали 3 дні між собою у 556 пацієнтів. Лікування флуконазолом у 2 дози досягло значно вищих показників клінічноговилікування у жінок з важким вагінітом при оцінці на 14 день ( $P=0.015$ ) та більш високі клінічні та грибкові реакції зберігалися на 35 день.

Сліпе рандомізоване контрольоване дослідження було проведено у 53 жінок. Одноразова пероральна доза 150 мг флуконазолу порівнювалася з дозою 100-мг вагінального клотримазолу. Швидкістьвилікування грибка приблизно через 1 тиждень після лікування становила 79,2 % у групі флуконазолу та 80,0 % у групі клотримазолу, однак статистично не значимої.

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

Відповідно до інструкції для медичного застосування, обмежена інформація щодо використання флуконазолу при порушенні функції печінки і в педіатричній популяції (у разі призначення з приводу генітального кандидозу). Однак, виходячи з сучасних знань, немає жодних ознак, які дозволяють припустити, що результати лікування були б різними в будь-якій підгрупі цільової популяції. Досвід застосування лікарського засобу під час вагітності і лактації недостатній

## VI.2.4 Резюме проблем безпеки

### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик  | Що відомо   | Запобіжні заходи  |
|--|---|---|
| Реакції гіперчутливості (включно з тяжкими реакціями гіперчутливості, такими як анафілаксія і тяжкі медикаментозні шкірні реакції) | Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток медикаментозної реакції з еозинофілією і системними проявами (DRESS), тяжких шкірних реакцій (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз). Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.<br>У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій.  | Немає попереджувальних заходів, крім уникнення використання у пацієнтів з гіперчутливістю до флуконазолу в минулому.<br>При появі реакцій гіперчутливості застосування флуконазолу слід припинити і негайно звернутися до лікаря, перш ніж продовжувати лікування   |
| Подовження інтервалу QT і шлуночкова тахікардія типу «пірует» (зміни зубців на електрокардіограмі і порушення ритму роботи серця)  | Застосування азолів, у тому числі й флуконазолу, пов'язане з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (K <sub>cr</sub> ). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад, аміодарону) може посилюватися шляхом пригнічення ферменту СYP3A4 цитохрому P450. Повідомлялося про дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» при застосуванні флуконазолу. 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. Пацієнти з гіпокаліємією та прогресуючою серцевою недостатністю мають підвищений ризик виникнення загрозливих для життя порушень ритму роботи серця. | Флуконазол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аритмій. Одночасне застосування разом із лікарськими засобами, що пролонгують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту СYP3A4 цитохрому P450, протипоказане.  |
| Гепатотоксичність (порушення функції печінки)  | Під час застосування флуконазолу спостерігались рідкісні випадки 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.   | За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.<br>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. |

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

| Ризик   | Що відомо (У тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)  |
|---|--|
| Вроджені аномалії у немовлят, народжених вагітними жінками, які приймали високі дози флуконазолу протягом | В одному великому обсерваційному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі вагітності було пов'язане з невеликим збільшенням ризику вад розвитку опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які приймали кумулятивні дози ≤450 мг порівняно з жінками, які приймали місцево азолі, або приблизно |

|   |  |
|---|--|
| <p>тривалого періоду для лікування кокцидіозу (грибкове захворювання)</p>   | <p>4 додаткових випадки на 1000 жінок, які приймали кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик 1,29 (95 % ДІ 1,05-1,58) для перорального застосування 150 мг флуконазолу та 1,98 (95 % ДІ 1,23-3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.</p> <p>У повідомленнях описані вроджені вади у немовлят, чиї матері під час вагітності отримували високі дози флуконазолу (400–800 мг/день) протягом 3 місяців або більше для лікування кокцидіозу. Вроджені дефекти, що спостерігаються у цих немовлят, включають брахіцефалію, дисплазію вухної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та плечопроменевий синостоз. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими вродженими вадами не встановлений.</p> |
| <p>Збільшення ризику вад у немовлят, народжених жінками, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності.</p> | <p>Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з жінками, які не отримували флуконазол або місцеві азоли у той самий період.</p> <p>Існуючі епідеміологічні дослідження вад серця при застосуванні флуконазолу під час вагітності дають суперечливі результати. Проте мета-аналіз 5 обсерваційних досліджень, що включали кілька тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив збільшення ризику вад серця в 1,8-2 рази порівняно з тим, коли флуконазол не застосовували та/або застосовували азоли місцево.</p>  |

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

| Ризик   | Що відомо  |
|---|--|
| <p>Досвід застосування у педіатричних пацієнтів із генітальним кандидозом недостатній</p> | <p>Безпека та ефективність призначення флуконазолу з приводу генітального кандидозу у педіатричній популяції не встановлена. Однак частота побічних реакцій та лабораторних порушень, зафіксованих під час клінічних випробувань, проведених у дітей, за винятком кандидозу генітальних органів, порівнянна з частотою, що спостерігається у дорослих. Якщо лікування є необхідним у підлітків (від 12 до 17 років), спосіб застосування та доза повинна бути такою ж, як і для дорослих.</p>  |
| <p>Досвід застосування лікарського засобу під час вагітності і лактації недостатній</p>   | <p>Перед початком лікування пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик для плода. Після одноразового застосування рекомендується період виведення протягом 1 тижня (що відповідає 5–6 періодам напіввиведення) до настання вагітності (див. розділ «Фармакокінетика»). Для більш тривалих курсів лікування у жінок дітородного віку слід розглянути можливість контрацепції протягом усього періоду лікування та протягом 1 тижня після застосування останньої дози.</p> <p><i>Вагітність.</i></p> <p>Обсерваційні дослідження свідчать про підвищений ризик спонтанного абортів у жінок, які отримували флуконазол протягом першого та/або другого триместру, порівняно з жінками, які не отримували флуконазол або місцеві азоли у той самий період.</p> <p>Дані лікування кількох тисяч жінок в першому триместрі вагітності з кумулятивною дозою флуконазолу <math>\leq 150</math> мг показують, що в цілому ризик розвитку вад у плода не збільшується. В одному великому обсерваційному когортному дослідженні пероральне застосування флуконазолу в першому триместрі вагітності було пов'язане з невеликим збільшенням ризику вад розвитку опорно-рухового апарату, що відповідає приблизно 1 додатковому випадку на 1000 жінок, які приймали кумулятивні дози <math>\leq 450</math> мг порівняно з жінками, які приймали місцево азоли, або приблизно 4 додаткових випадки на 1000 жінок, які приймали кумулятивні дози більше 450 мг. Скоригований відносний ризик 1,29 (95 % ДІ 1,05-1,58) для перорального застосування 150 мг флуконазолу та 1,98 (95 % ДІ 1,23-3,17) для доз флуконазолу більше 450 мг.</p> <p>Існуючі епідеміологічні дослідження вад серця при застосуванні флуконазолу під час вагітності дають суперечливі результати. Проте мета-аналіз 5 обсерваційних досліджень, що включали кілька тисяч вагітних жінок, які отримували флуконазол протягом першого триместру, виявив збільшення ризику вад серця в 1,8-2 рази порівняно з тим, коли флуконазол не застосовували та/або застосовували азоли місцево.</p> <p>У повідомленнях описані вроджені вади у немовлят, чиї матері під час вагітності отримували високі дози флуконазолу (400–800 мг/день) протягом 3 місяців або більше для лікування кокцидіозу. Вроджені дефекти, що спостерігаються у цих немовлят, включають брахіцефалію, дисплазію вухної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна та плечопроменевий синостоз.</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими вродженими вадами не встановлений.</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><i>Період годування груддю.</i></p> <p>Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає концентрації, подібної до рівня у плазмі крові (див. розділ «Фармакокінетика»). Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 150 мг. Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. Слід оцінити користь годування груддю для розвитку і здоров'я дитини, а також клінічну потребу матері у препараті і будь-які потенційні побічні ефекти препарату або основного захворювання матері для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні.</p> <p><i>Фертильність.</i></p> <p>Флуконазол не впливав на фертильність самців та самок щурів.</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 планується проводити дослідження безпеки та ефективності препарату у післяреєстраційному періоді. Не існує зобов'язань, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення, щодо проведення досліджень.

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

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

| Версія | Дата     | Проблеми безпеки   | Коментар   |
|--------|----------|--|--|
| 0.1    | 20.08.19 | <p><b>Важливі ідентифіковані ризики</b></p> <p>1. Реакції гіперчутливості (включно з тяжкими реакціями гіперчутливості, такими як анафілаксія і тяжкі шкірні реакції).</p> <p>2. Подовження інтервалу QT і шлуночкова тахікардія типу «пірует».</p> <p>3. Гепатотоксичність.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики</b></p> <p>4. Вроджені аномалії у немовлят, народжених вагітними жінками, які приймали високі дози (400-800 мг) флуконазолу протягом тривалого періоду (3 і більше місяців) для лікування кокцидіоїдозу.</p> <p><b>Відсутність інформації</b></p> <p>5. Застосування у педіатричних пацієнтів із генітальним кандидозом.</p> <p>6. Вагітність і лактація.</p> | Перша версія ПУР   |
| 1.0    | 05.02.21 | <p>Оновлено інформацію щодо ризику розвитку реакцій гіперчутливості, а саме інформацію щодо розвитку медикаментозної реакції з еозинофілією і системними проявами (DRESS).</p> <p>Доповнено інформацію щодо застосування флуконазолу в період вагітності.</p> <p>Оновлено інформацію щодо резистентності видів <i>Candida</i>.</p>   | Інформація оновлена за рекомендацією ДЕЦ за підставі рекомендацій PRAC <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/ps-usa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001404/202003_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/ps-usa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001404/202003_en.pdf</a> |
| 1.1    | 31.05.21 | Без змін.  | Оновлено Додаток 2<br>Виправлено помилку нумерації версії ПУР  |

|     |          |  |  |
|-----|----------|--|--|
| 2.0 | 26.02.24 | <p>Додано потенційний ризик 5</p> <p><b>Основні проблеми безпеки</b></p> <p><b>Важливі ідентифіковані ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості (включно з тяжкими реакціями гіперчутливості, такими як анафілаксія і тяжкі шкірні реакції).</li> <li>2. Подовження інтервалу QT і шлуночкова тахікардія типу «пірует».</li> <li>3. Гепатотоксичність.</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Вроджені аномалії у немовлят, народжених вагітними жінками, які приймали високі дози (400-800 мг) флуконазолу протягом тривалого періоду (3 і більше місяців) для лікування кокцидіозу .</li> <li>5. Збільшення ризику вад у немовлят, народжених жінками, які отримували флуконазол протягом першого триместру вагітності.</li> </ol> <p><b>Відсутність інформації:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Досвід застосування у педіатричних пацієнтів із генітальним кандидозом недостатній.</li> <li>7. Досвід застосування лікарського засобу під час вагітності і лактації недостатній.</li> </ol> | <p>Оновлено додаток 2.</p> <p>Оновлено рутинні заходи відповідно до рекомендацій PRAC</p> <p><a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_en.pdf</a></p> |
|-----|----------|--|--|