	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 1 з 7


VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

– *Криптококовий менінгіт* – запалення оболонок головного та спинного мозку в результаті зараження грибком *Cryptococcus neoformans*. Гриби цього роду *Cryptococcus* постійно виявляються в зовнішньому середовищі. Варіант *neoformans* зустрічається переважно в Північній Америці, Європі і Японії. Варіант *gatti* поширений в Австралії, В'єтнамі, Таїланді, Камбоджі, Непалі, Центральній Америці. Гриби були виділені з молока, масла, різних овочів і фруктів, з повітря приміщень. Вважається, що основним джерелом інфікування людей є послід голубів і рясно забруднений їх послідом ґрунт. Зараження відбувається шляхом вдихання дрібних дріжджових клітин з частинками пилу, але за певних умов можливе зараження і через пошкоджену шкіру, слизові оболонки, травний тракт. Враховуючи повсюдне поширення криптококку, прийнято вважати, що інфікуванню піддаються практично всі люди, але ризик розвитку клінічних форм дуже малий. Групами ризику розвитку клінічно виражених форм хвороби є особи з різними імунodefіцитними станами, напр. СНІД.

– *кокцидіоїдоз* – системне грибкове захворювання, що проявляється первинною легеневою інфекцією, або прогресуючими гранулематозними ураженнями шкіри, кісток, суглобів, внутрішніх органів, мозкових оболонок. Збудником є грибок *Coccidioides immitis*, ендемічним для США, Південної Америки, Північних областей Мексики, Гватемали, Венесуели, Аргентини. Хворіють люди, гризуни, собаки, домашня худоба. Джерелом інфекції є ґрунт, з якого спори гриба потрапляють в організм інгаляційним шляхом. Неодноразово описані випадки захворювання працівників лабораторій. Можливі захворювання в неендемічних районах при завезенні конідій з різними продуктами. Кокцидіоїдоз віднесений до групи особливо небезпечних інфекцій. Щорічно в США заражаються більше 100 тис чоловік. Ризик фатального результату захворювання визначаються такими факторами, як чоловіча стать, вагітність, порушення імунітету і раса. У районах США, ендемічних по даному захворюванню, у 10% носіїв ВІЛ щорічно розвивається дисемінований кокцидіоїдоз.

– *інвазивний кандидоз* - грибкова інфекція, яка може виникнути, коли дріжджові грибки *Candida* проникають в кровоносну систему людини. Після того, як грибки виявляються в кровотоці, вони можуть поширитися на інші, життєво важливі, частини тіла, що іноді закінчується летальним результатом. Симптоми інвазивного кандидозу

	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 2 з 7


неспецифічні, їх можна сплутати з іншими захворюваннями. Найбільш поширеними симптомами даної хвороби є лихоманка (з високою температурою) і озноб, які НЕ полегшуються після курсу антибіотиків. Якщо інфекція поширюється на такі органи або частини тіла, як нирки, печінку, кістки, м'язи, суглоби, селезінка або очі, можуть з'явитися додаткові симптоми, відповідні місцю локалізації інфекції. Інвазивний кандидоз є четвертою з найпоширеніших інфекцій кровотоку у госпіталізованих пацієнтів в Сполучених Штатах Америки. Підвищений ризик захворіти у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, після хірургічних операцій, у людей з ослабленою імунною системою (ВІЛ), у дітей, що народилися з дуже низькою вагою тіла.

– кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевої терапії. Кандидоз - один з різновидів грибкової інфекції, що викликається мікроскопічними грибами роду *Candida* (в першу чергу - *Candida albicans*). Ці мікроорганізми входять до складу нормальної мікрофлори рота, піхви і товстої кишки більшості здорових людей. Захворювання обумовлене не просто наявністю грибів роду *Candida*, а їх розмноженням у великій кількості і / або попаданням більш патогенних штамів гриба. Найчастіше кандидоз виникає при зниженні загального і місцевого імунітету. Більшість людей стикаються з грибами *Candida* в перший рік життя, а за деякими даними внутрішньоутробно. Прояв кандидозу згадується як частий побічний ефект, що виникає при вживанні потужних антибіотиків широкого спектру дії, активних відносно широкого спектру мікроорганізмів.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником ЛЗ ДИФЛЮЗОЛ®, розчин для інфузій, 2 мг/мл, не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на тривалому ефективному застосуванні в медичній практиці діючої речовини ЛЗ – флуконазолу, у складі різних лікарських засобів [1].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування


 АТ «Галичфарм»	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 3 з 7

Тривалий досвід застосування діючої речовини, що входить до складу препарату ЛЗ ДИФЛЮЗОЛ®, розчин для інфузій, 2 мг/мл, свідчить про її ефективність для пацієнтів цільової популяції.


VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ


Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Подовження інтервалу QT та розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії.	<p>Застосування флуконазол, асоціюються із порушенням серцевого ритму на електрокардіограмі (подовженням інтервалу QT). 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.</p> <p>Протипоказане одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).</p>	<p>Ризик подовження інтервалу QT та розвитку пароксизмальної шлуночкової тахікардії, асоційований із застосуванням лікарського засобу описано в Інструкції до медичного застосування в розділах «Протипоказання» та «Побічні реакції» та "Особливості застосування", де пропонуються відповідні заходи для мінімізації ризику:</p> <p>Уникати одночасного застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину).</p>

 АТ «Галичфарм»	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 4 з 7

<p>Взаємодії з іншими препаратами, що метаболізуються за участю цитохрому СYP</p>	<p>Існує певна група лікарських засобів, які можуть взаємодіяти з флуконазолом при одночасному застосуванні:</p> <ul style="list-style-type: none"> - засоби для розрідження крові (варфарин). - антипсихотичні та снодійні засоби бензодіазепінового ряду (мідазолам, тріазолам, карбамазепін) - імуносупресори (наприклад циклоспорин, еверолімус, сиролімус і такролімус). - нестероїдні протизапальні засоби, <i>блокатори кальцієвих каналів, тощо</i> <p>Флуконазол є потужним інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (СYP) та помірним інгібітором СYP3A4. Флуконазол є інгібітором СYP2C19. На додаток до спостережуваних/ документально підтверджених взаємодій, що описані нижче, при одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються СYP2C9, СYP2C19 та СYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів.</p>	<p>Внесення відповідних відомостей Інструкції до медичного застосування в розділах "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій" та "Особливості застосування", де пропонуються відповідні заходи для мінімізації ризику:</p> <p>Уникати одночасного застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою ферменту СYP3A4 або зменшувати дозування. Слід ретельно контролювати протромбіновий час у пацієнтів, які одночасно застосовують кумаринові антикоагулянти. Може бути необхідною корекція дози варфарину.</p>
<p>Тяжкі дерматологічні реакції (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)</p>	<p>Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких тяжких шкірних реакцій як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких</p>	<p>Якщо у пацієнта із поверхневою грибковою інфекцією з'являються висипання, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо</p>

 АТ «Галичфарм»	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 5 з 7

	шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів.	у пацієнта з інвазивною/системною грибковою інфекцією з'являються висипання на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипань або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити.
Гепатотоксичність	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. За пацієнтами, у яких при застосуванні флуконазолу спостерігаються відхилення результатів функціональних проб печінки, слід встановити ретельний нагляд щодо розвитку більш тяжкого ураження печінки.	Пацієнтам із порушенням функцій печінки препарат слід застосовувати з обережністю. Пацієнтів слід проінформувати про симптоми, що можуть свідчити про серйозний вплив на печінку (виражена астенія, анорексія, постійна нудота, блювання та жовтяниця). У такому випадку застосування флуконазолу слід негайно припинити та проконсультуватися з лікарем
Анафілактичні реакції	У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій – тяжких алергічних реакцій негайної дії	Внесення інформації в Інструкцію до медичного застосування в розділ "Особливості застосування" та

 АТ «Галичфарм»	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 6 з 7

		"Побічні реакції".
--	--	--------------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ


Ризик	Що відомо
Репродуктивна токсичність	<p>Дані, отримані при разовому або повторному застосуванні флуконазолу у звичайних дозах (< 200 мг/добу) кільком сотням вагітних жінок протягом I триместру вагітності, не продемонстрували небажаних ефектів на плід. Повідомлялося про численні вроджені патології у новонароджених (включаючи брадифренію, дисплазію вушної раковини, надмірне збільшення переднього тім'ячка, викривлення стегна, плечоліктьовий синостоз), матері яких приймали високі дози флуконазолу (400-800 мг/добу) протягом принаймні трьох або більше місяців для лікування кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений.</p> <p>Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки	Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо.

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

ЛЗ ДИФЛЮЗОЛ®, розчин для інфузій, 2 мг/мл, не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАЛІННЯ РИЗИКАМИ	Номер версії: 1.0
	ДИФЛЮЗОЛ® розчин для інфузій, 2 мг/мл	
	<u>АТ «Галичфарм»</u> (найменування підприємства)	Стор. 7 з 7

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

ЛЗ ДИФЛЮЗОЛ®, розчин для інфузій, 2 мг/мл, в плані післяреєстраційного розвитку не запланований.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

ПУР надається вперше для перереєстрації ЛЗ ДИФЛЮЗОЛ®, розчин для інфузій, 2 мг/мл.