

**Резюме плану управління ризиками  
для лікарського засобу  
Флуконазол, розчин для інфузій, 200 мг/100 мл**

**VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ**

○ *Криптококовий менінгіт.*

Криптококовий менінгіт є найбільш розповсюдженою формою криптококозу, який виникає у 70–90% випадків цього захворювання. Смертність від криптококового менінгіту є найвищою в країнах із низьким рівнем доходу, що пов'язано з несвоєчасною діагностикою та дефіцитом протигрибкових засобів першої лінії [<https://www.umj.com.ua/article/141647/kriptokokovij-meningit-klinichni-rekomendatsiyi-vooz> // Криптококовий менінгіт: клінічні рекомендації ВООЗ. Козловская А.]

○ *Кокцидіоїдоз.*

Кокцидіоїдоз поширений в ендемічних зонах - південно-західних районах США, в країнах Центральної і Південної Америки, Мексики, Африки. У Європі зареєстровані привезені випадки, пов'язані з перебуванням в ендемічних зонах.

○ *Інвазивні кандидози.*

Кандидоз є третьою за значущістю причиною внутрішньолікарняної гемоконтактної інфекції. Інвазивний кандидоз призводить до 40-50 % летальності, особливо під час тривалої госпіталізації.

○ *Кандидози слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок.*

У сучасній клінічній стоматології досить часті випадки виникнення кандидозу слизової оболонки порожнини рота в дітей та дорослих як гострого, так і хронічного перебігу. Поширеність кандидозу слизової оболонки порожнини рота може складати понад третину всіх хворих на патологію слизової оболонки [<https://cyberleninka.ru/article/n/dosvid-likuvannya-kandidozu-slizovoyi-obolonki-porozhnini-rota> // Досвід лікування кандидозу слизової оболонки порожнини рота. Є.Н. Дичко // Текст наукової статті за спеціальністю «Медицина і охорона здоров'я»].

У госпіталізованих пацієнтів частота кандидурії сягає 5%, а у відділеннях інтенсивної терапії - 20%. Найчастіше кандидурію виявляють у пацієнтів між 3-м і 5-м тижнями перебування у стаціонарі [<http://msvitu.com/archive/2002/march/article-6.php> // Клінічне значення і терапія кандидурії. В. В. Рафальський // Медицина світу. Медичний портал].

○ *Хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії.*

Хронічний атрофічний кандидоз часто трапляється у людей, що користуються знімними пластинковими протезами, і характеризується почервонінням, набряком, сухістю та печінням з виділенням в'язкої тягучої слини.

○ *Профілактика таких захворювань у дорослих: рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку.*

Криптококовий менінгіт є найбільш розповсюдженою формою криптококозу, який виникає у 70–90% випадків цього захворювання. Смертність від криптококового менінгіту є найвищою в країнах із низьким рівнем доходу, що пов'язано з несвоєчасною діагностикою та дефіцитом протигрибкових засобів першої лінії [<https://www.umj.com.ua/article/141647/kriptokokovij-meningit-klinichni-rekomendatsiyi-vooz> // Криптококовий менінгіт: клінічні рекомендації ВООЗ. Козловская А.]

○ *Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин).*

За останнє десятиліття частота мікозів в онкологічних хворих зросла з менше 5 до 25% [<https://kiai.com.ua/ua-issue-article-49/Suchasni-uyavlennya-pro-patogenez-ta-likuvannya-mikoziv> // Сучасні уявлення про патогенез та лікування мікозів. В.Г. Коляденко // Клінічна імунологія Алергологія. Інфектологія № 3 (4) 2006 р].

- *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, як підтримуюча терапія для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку.*

Як правило, кандидозом хворіє більшість новонароджених та грудних дітей, адже заразитися ним можна всілякими способами, наприклад, при недотриманні правил гігієни під час годування грудьми, при ослабленому імунітеті, а також у разі зараження дитини при проході через родові шляхи матері.

## VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

- *Криптококовий менінгіт*

Тринадцяти пацієнтам із СНІДом та криптококовим менінгітом вводили флуконазол внутрішньовенно у дозах 800-1000 мг. На 10 тижні лікування частота клінічного успіху становила 54,5% (шість із 11 пацієнтів відповіли на флуконазол). Наприкінці лікування (на 17 тижні лікування) вісім (72,7%) з 11 пацієнтів відповіли на флуконазол [Menichetti F., Fiorio M., Tosti A., Gatti G., Bruna Pasticci M., Miletich F., Marroni M., Bassetti D., Pauluzzi S. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. // Clin Infect Dis. 1996 May;22(5):838-40. [https://www.researchgate.net/publication/14479359\\_High-Dose\\_Fluconazole\\_Therapy\\_for\\_Cryptococcal\\_Meningitis\\_in\\_Patients\\_with\\_AIDS](https://www.researchgate.net/publication/14479359_High-Dose_Fluconazole_Therapy_for_Cryptococcal_Meningitis_in_Patients_with_AIDS) ].

- *Кокцидіоїдоз*

У дослідженні використовували флуконазол у дозі 50 або 100 мг/добу для лікування пацієнтів зі стійким кокцидіоїдомікозом. Чотирнадцять пацієнтів були залучені і проходили лікування протягом  $13 \pm 7$  місяців. Двоє не відповіли на лікування. З 12 тих, хто відповів, у 6 були рецидиви від 9 днів до 15 місяців після припинення лікування. 4 пацієнти були безсимптомно стабільними в середньому через  $14 \pm 3$  місяці після припинення лікування [Catanzaro A., Fierer J., Friedman P.J. Fluconazole in the treatment of persistent coccidioidomycosis. // Chest. 1990 Mar;97(3):666-9.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2306969>].

- *Інвазивні кандидози*

Сорок п'ять пацієнтів із гематогенним кандидозом отримували флуконазол (від 200 до 600 мг/добу). У групі порівняння також було 45 пацієнтів, які лікувались амфотерицином В (від 0,3 до 1,2 мг/кг/добу). Пацієнти були схожими щодо віку, статі, статусу основного захворювання, використання антибіотиків, наявності та видалення центральних венозних катетерів, поширення захворювання та супутніх інфекцій. Загальний показник відповіді в кінці терапії становив 73% для пацієнтів, які отримували флуконазол, і 71% для пацієнтів, які отримували амфотерицин В [Anaissie E.J., Vartivarian S.E., Abi-Said D., Uzun O., Pinczowski H., Kontoyiannis D.P., Houry P., Papadakis K., Gardner A., Raad I.I., Gilbreath J., Bodey G.P. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. // Am J Med. 1996 Aug;101(2):170-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757357> ].

- *Кандидоз ротоглотки*

Двадцять вісім ВІЛ-інфікованих хворих з 30 епізодами кандидозу ротоглотки лікували 50 або 100 мг флуконазолу на день залежно від клінічного прояву. До клінічноговилікування дозу подвоювали щотижня. Двадцять п'ять епізодів буливилікувані протягом 1 тижня лікування, решту 5 епізодіввилікували протягом 2 тижнів [Koks C.H., Crommentuyn K.M., Mathôt R.A., Mulder J.W., Meenhorst P.L., Beijnen J.H. Prognostic factors for the clinical effectiveness of fluconazole in the treatment of oral candidiasis in HIV-1-infected individuals. // Pharmacol Res. 2002 Jul;46(1):89-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208126> ].

- *Кандидоз стравоходу*

У дослідження було включено 124 пацієнта з рецидивуючим кандидозом стравоходу. Середній вік становив 53 роки (46-65), 91 жінка. Основним збудником захворювання була *C. albicans* (99%), чутлива *in vitro* до флуконазолу (100%). Лікування рецидиву флуконазолом 150 мг/добу протягом 3-4 тижнів було ефективним у 100% пацієнтів [Klimko N. et al. Treatment of recurrent esophageal candidiasis (rec) in hiv-negative patients in Saint Petersburg, Russia. // 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious

Diseases, abstract No: #2903, 2016. <https://www.aspergillus.org.uk/content/treatment-recurrent-esophageal-candidiasis-rec-hiv-negative-patients-saint-petersburg-russia>].

○ *Кандидурія*

Було здійснено лікування кандидурії із застосуванням триденного курсу флуконазолу. Тридцять сім пацієнтів з групи дослідження порівнювали з 59 контрольними пацієнтами. Пацієнти групи дослідження отримували 200 мг флуконазолу на добу внутрішньовенно або перорально. Флуконазол викликав гарну ерадикацію збудника та не було виявлено відмінностей у частоті рецидивів кандидурії серед пацієнтів дослідницької групи по відношенню до пацієнтів контрольної групи як із довготривалою терапією, так і з короткочасною терапією (32% проти 55% проти 38% відповідно) [Wood G.C. Short-term Fluconazole Therapy for the Treatment of Candiduria in ICU and ICU Step-down Patients. // Clin. Med. Ins. Traum. Intens. Med. 2015 May;6:19. [https://www.researchgate.net/publication/276433975\\_Short-term\\_Fluconazole\\_Therapy\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Candiduria\\_in\\_ICU\\_and\\_ICU\\_Step-down\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/276433975_Short-term_Fluconazole_Therapy_for_the_Treatment_of_Candiduria_in_ICU_and_ICU_Step-down_Patients)].

○ *Хронічний кандидоз шкіри та слизових оболонок*

Двадцять пацієнтів, які страждали дерматомікозом, отримували флуконазол в дозі 50 мг/день протягом 20 днів. Ці пацієнти (10 чоловіків і 10 жінок) були в середньому 36 років (в діапазоні 17-65 років) і страждали від таких захворювань: мікоз стоп (3), паховий дерматомікоз (1), різнокольоровий лишай (9), мікоз гладкої шкіри (3), кандидоз (5). Один пацієнт страждав від оперізуючого лишая. 19 пацієнтів завершили лікування і у них спостерігалось повне клінічне і мікологічне видужання [Zucchi A., De Panfilis G., Allegra F. Fluconazole in the treatment of dermatomycoses. Clinical experience. // G Ital Dermatol Venereol. 1990 Feb;125(1-2):I-III. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2365398> ].

○ *Хронічний атрофічний кандидоз ротової порожнини (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності гігієни ротової порожнини або місцевої терапії*

У дослідження ефективності системного застосування флуконазолу у дозі 50 мг на день у пацієнтів із кандидозним стоматитом *C. albicans* внаслідок використання зубних протезів було залучено 18 пацієнтів. Середній вік пацієнтів становив  $58,0 \pm 3,2$  роки і 55,6%/44,4% мали загальні/часткові протези відповідно. До лікування 22,2%, 44,4% та 33,3% пацієнтів мали кандидозний стоматит типу локального запалення і гіперемії, дифузної еритеми або гіперплазії піднебіння відповідно. Лікування флуконазолом вилікувало або покращило стан у 77,8% пацієнтів [Figueiral M.H., Fonseca P., Lopes M.M., Pinto E., Pereira-Leite T., Sampaio-Maia B. Effect of Denture-Related Stomatitis Fluconazole Treatment on Oral Candida albicans Susceptibility Profile and Genotypic Variability. // Open Dent J. 2015 Jan 30;9:46-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319190/> ].

○ *Профілактика таких захворювань у дорослих: рецидив криптококового менінгіту у пацієнтів з високим ризиком його розвитку*

Проведене дослідження з оцінки ефективності превентивного застосування флуконазолу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з криптококовим антигеном (КА) у сироватці крові. Аналіз проведений у 26 осіб з позитивним КА у сироватці крові на момент початку антиретровірусної терапії, з яких 21 терміново лікували флуконазолом (200–400 мг) протягом 2–4 тижнів. Клінічний криптококовий менінгіт розвинувся у 3 осіб, яких лікували флуконазолом, і 30-місячна виживаність становила 71%. У решти 5 КА-позитивних осіб, які отримували антиретровірусну терапію, але не флуконазол, усі померли протягом 2 місяців після початку антиретровірусної терапії. Таким чином флуконазол продемонстрував гарну профілактичну ефективність [Meya D.B. et al. Serum Cryptococcal Antigen (CRAG) Screening is a Cost-Effective Method to Prevent Death in HIV- infected persons with CD4  $\leq$ 100/ $\mu$ L starting HIV therapy in Resource-Limited Settings. // Clin Infect Dis. 2010 Aug 15; 51(4): 448–455.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946373/> ].

○ *Профілактика таких захворювань у дорослих: рецидив кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку*

У дослідження було залучено 323 жінки з ВІЛ-інфекцією. Дозування становило 200 мг флуконазолу на тиждень або плацебо. Лікування флуконазолом відкритого типу для профілактики кандидозу, тобто перехід з плацебо, було дозволено після двох орофарингеальних або вагінальних епізодів або одного езофагеального епізоду. За 29 місяців у 72 з 162 пацієнток, які отримували флуконазол, і у 93 з 161 пацієнток, які отримували плацебо, був щонайменше один епізод кандидозу. Щотижневий флуконазол був ефективним для профілактики орофарингеального

кандидозу і вагінального кандидозу, ефективність при кандидозі стравоходу була дещо нижчою [Schuman P., Capps L., Peng G., Vazquez J., el-Sadr W., Goldman A.I., Alston B., Besch C.L., Vaughn A., Thompson M.A., Cobb M.N., Kerkering T., Sobel J.D. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS. // Ann Intern Med. 1997 May 1;126(9):689-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9139554> ].

- *Профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин)*

304 пацієнти, які отримували алогенні трансплантації стовбурових клітин (СК), були рандомізовані для отримання флуконазолу (400 мг/д внутрішньовенно перші 14 днів, далі – перорально) або ітраконазолу протягом 180 днів після трансплантації СК, або до 4 тижнів після припинення терапії захворювання на трансплантат проти господаря. Аналіз лікування протягом передбачуваного періоду дослідження показав дещо меншу частоту розвитку інвазивних грибкових інфекцій у групі ітраконазолу (флуконазол 15% проти 7% ітраконазолу), загалом, завдяки кращому захисту від пліснявих грибків (12% проти 5%), але не від кандидозу (3% проти 2%) [Marr K.A., Crippa F., Leisenring W., Hoyle M., Boeckh M., Balajee S.A., Nichols W.G., Musher B., Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. // Blood. 2004 Feb 15;103(4):1527-33. Epub 2003 Oct 2. [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)62067-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)62067-X/fulltext) ].

- *Дітям від народження для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу)*

Ефективність та безпеку застосування флуконазолу проти кетоконазолу оцінювали при лікуванні 46 пацієнтів педіатрії з орофарингеальним кандидозом та СНІДом або ВІЛ-інфекцією. Двадцять чотири пацієнти отримували флуконазол у дозі 3 мг/кг/добу, а 22 суб'єкти отримували кетоконазол. Тривалість лікування становила від 5 до 49 днів. У пацієнтів, які отримували флуконазол, в кінці терапії спостерігалися більш високі показники клінічного та мікологічного вилікування (88% та 71% відповідно), ніж у пацієнтів, які отримували кетоконазол (81% та 57% відповідно) [Hernández-Sampelayo T. Fluconazole versus ketoconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected children. Multicentre Study Group. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994 Apr;13(4):340-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8070443> ].

- *Дітям від народження для лікування інвазивних кандидозів*

Флуконазол оцінювали проспективно у 40 новонароджених та немовлят у віці від 2 днів до 3 місяців, у яких звичайна протигрибкова терапія була неефективною або протипоказана. Середня доза флуконазолу становила 5,3 мг/кг/добу, середня тривалість терапії – 26 днів. Позитивна клінічна відповідь та ерадикація грибка була досягнута у 97% пацієнтів [Fasano C., O'Keefe J., Gibbs D. Fluconazole treatment of neonates and infants with severe fungal infections not treatable with conventional agents. // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994 Apr;13(4):351-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8070446> ].

- *Дітям від народження для лікування криптококового менінгіту*

За 10 років 11 дітей з криптококовим менінгітом були госпіталізовані в лікарню і визнані імунокомпетентними, середній вік становив 7,25 років. Всі пацієнти отримували амфотерицин В або ліпосомальний амфотерицин В з 5-флуцитозином протягом не менше 6 тижнів, а потім флуконазол або ітраконазол як підтримуюче лікування та подальшу профілактику протягом не менше 12 тижнів. Дев'ять пацієнтів були виліковані мікологічно [Yuanjie Z., Jianghan C., Nan X., Xiaojun W., Hai W., Wanqing L., Julin G. Cryptococcal meningitis in immunocompetent children. // Mycoses. 2012 Mar;55(2):168-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762212> ].

- *Дітям від народження для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом*

Проведене клінічне випробування протягом 30-місячного періоду на 100 недоношених дітей з метою оцінки ефективності профілактичного флуконазолу у запобіганні колонізації грибків та інвазивної інфекції. 50 немовлят призначені для флуконазолу, і 50 немовлят для контролю. Протягом шести тижневого періоду лікування колонізації грибків було зафіксовано у 30 немовлят групи плацебо (60%) та 11 немовлят групи флуконазолу (22%). Інвазивна грибкова інфекція із позитивним зростанням грибкових ізолятів із крові, сечі чи спинномозкової рідини розвинулась у 10 немовлят групи плацебо (20%) та не розвинулась у жодного з немовлят групи флуконазолу

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Флуконазол слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функцій печінки, оскільки інформації щодо застосування флуконазолу цій категорії пацієнтів недостатньо. Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Анафілактичні реакції (алергічні реакції)</i>	У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій. Анафілактична реакція - це швидка алергічна реакція, що представляє небезпеку для життя і загальна для всіх алергічних захворювань. Відомо, що від 0,05% до 2% всіх людей випробують анафілактичну реакцію щонайменше один раз в житті. Препарат не слід застосовувати при гіперчутливості до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Гепатотоксичність (токсичний вплив на печінку)</i>	Застосування флуконазолу пов'язане 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	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Подовження інтервалу QT та пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (порушення серцевого ритму)</i>	Деякі азоли, у тому числі й флуконазол, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі. Флуконазол подовжує інтервал QT шляхом пригнічення випрямляючого калієвого каналу (I <sub>Kr</sub> ). Подовження інтервалу QT внаслідок дії інших лікарських засобів (наприклад аміодарону) може посилюватися шляхом пригнічення ферменту CYP3A4 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,	Моніторинг ранніх симптомів

	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 шлуночкових аритмій та пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»	
<i>Тяжкі шкірні реакції (тяжкі шкірні реакції)</i>	Під час застосування флуконазолу рідко повідомлялося про розвиток таких ексфолюативних шкірних реакцій, як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнти зі СНІДом більш схильні до розвитку тяжких шкірних реакцій при застосуванні багатьох лікарських засобів. Якщо у пацієнта із поверхневою грибовою інфекцією з'являються висипи, що можна пов'язати із застосуванням флуконазолу, подальше застосування препарату слід припинити. Якщо у пацієнта з інвазивною/системною грибовою інфекцією з'являються висипи на шкірі, за його станом потрібно ретельно спостерігати, а у випадку розвитку бульозних висипів або мультиформної еритеми застосування флуконазолу слід припинити	Моніторинг ранніх симптомів

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

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 кокцидіодозу</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 кокцидіодозу. Зв'язок між застосуванням флуконазолу та цими випадками не визначений

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Немає</i>	–

## VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить 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 ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

**VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ**

Не застосовується.