

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

Substancje czynne:	<i>Fluconazolum</i>
Nazwy handlowe produktów, których dotyczy RMP:	Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop
Nazwa Podmiotu Odpowiedzialnego:	P.P.F. HASCO-LEK S.A. ul. Żmigrodzka 242 E 51-131 Wrocław

Data lock point (dot. modułu)

30.06.2020

Numer wersji RMP, w której ostatnio aktualizowano moduł

2.0

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop

Niniejszy punkt stanowi streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop. RMP w sposób szczegółowy przedstawia kwestie związane z istotnymi zagrożeniami produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, w jaki sposób mogą być zminimalizowane oraz jak będą zdobywane informacje o ryzykach i danych niedostępnych na temat bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i Ulotka dla Pacjenta dla Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, stanowią podstawowe i wyczerpujące źródło informacji dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów, względem prawidłowego zastosowania leku.

To streszczenie RMP dla Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, powinno być rozpatrywane w kontekście wszystkich informacji, włącznie z raportem oceny, które stanowią część EPAR.

Nowe istotne zagrożenia lub zmiany do obecnej wersji będą dołączone do zaktualizowanej wersji RMP dla Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop.

Produkt leczniczy i wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, jest zarejestrowany dla wskazań obejmujących leczenie zakażeń grzybiczych (szczegółowo opisanych w ulotce dla pacjenta i Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Ryzyka związane z produktem leczniczym i aktywności minimalizujące ryzyka lub dalsza charakterystyka ryzyk

Istotne ryzyka dla Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, wraz z narzędziami minimalizującymi ryzyka i proponowane badania przyczyniające się do poszerzenia wiedzy na temat ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, są wyszczególnione poniżej:

Narzędziami minimalizacji zidentyfikowanego ryzyka dla produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop mogą być:

- Szczególne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności, zalecenia prawidłowego stosowania leku, m.in. zalecenia dotyczące sposobu przyjmowania produktu leczniczego, zawarte w ulotce dołączonej do opakowania leku oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego, zalecenia adresowane do pacjentów i fachowych pracowników ochrony zdrowia, odnoszące się do stosowania leku u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących piersią,
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Kategoria dostępności produktu leczniczego – lek wydawany na receptę (Rp) lub bez recepty (OTC)

Powyższe narzędzia stanowią *rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka*.

Informacje o działaniach niepożądanych leku są na bieżąco zbierane i regularnie analizowane, tak aby móc podjąć stosowane działania względem bezpieczeństwa tak szybko, jak to konieczne. Narzędzia te stanowią *rutynowe aktywności w zakresie pharmacovigilance*. Jeśli istotne informacje, mogące wpływać na status bezpieczeństwa produktu leczniczego

Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop, nie są dostępne – brak tego typu danych – są one umieszczone w kategorii „Brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych ryzyk i brakujące informacje

Istotne ryzyka dla Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop są zagrożeniami wymagającymi specjalnych aktywności w zarządzaniu ryzykiem, w celu dalszego monitorowania i śledzenia bezpieczeństwa i skuteczności leku bądź minimalizacji ryzyka tak aby podawany produkt leczniczy spełniał wymogi bezpieczeństwa. Istotne ryzyka zostały zakwalifikowane do dwóch grup: zidentyfikowane bądź potencjalne ryzyka. Zidentyfikowane ryzyka są zagrożeniami, dla których istnieją wyraźne, znane i zdefiniowane obawy związane z użyciem produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop. Potencjalne ryzyka są zagrożeniami, które mogą być powiązane ze stosowaniem tego leku w oparciu o dostępne dane, ale taki związek nie został jeszcze jednoznacznie ustalony i potwierdzony oraz wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji o bezpieczeństwie produktu leczniczego, których brak w chwili obecnej i istnieje potrzeba uzyskania tego typu danych, np. poprzez monitorowanie długoterminowego stosowania leku, po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.

Podsumowanie zagrożeń	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	– anafilaksja – hepatotoksyczność – wydłużenie odstępu QT / Torsades de pointes – ciężkie skórne reakcje alergiczne – zmienione stężenie flukonazolu lub innych jednocześnie przyjmowanych leków z powodu interakcji CYP
Istotne potencjalne ryzyka	– wady wrodzone u niemowląt urodzonych przez kobiety, które w ciąży przyjmowały wysokie dawki flukonazolu (400-800mg) przez długi czas (3 miesiące lub więcej) w leczeniu kokcydiodomikozy
Brakujące informacje	– stosowanie produktu w populacji pediatrycznej w leczeniu kandydozy narządów płciowych – stosowanie w ciąży i w okresie laktacji

II.B Podsumowanie istotnych zagrożeń

Istotne zidentyfikowane ryzyka	
Anafilaksja	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	W literaturze występują pojedyncze przypadki doniesień związanych z wystąpieniem rzadkiej reakcji anafilaktycznej związanej ze stosowaniem flukonazolu przeznaczonej do stosowania doustnego.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Do grupy ryzyka należą osoby, u których w przeszłości wystąpił wstrząs anafilaktyczny po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających flukonazol, a także alergicy w tym osoby uczulone na inne leki.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.3, - pkt. 4.4, - pkt. 4.8, - pkt. 6.1 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
Hepatotoksyczność	

Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	U 5-7% pacjentów otrzymujących flukonazol występuje niewielki, przemijający wzrost stężenia aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej oraz gammaglutamylotranspeptydazy, jak również bilirubiny. Cechy hepatotoksyczności zazwyczaj ustępują po zakończeniu terapii. Ciężkie uszkodzenia wątroby związane ze stosowaniem tego leku obserwuje się rzadko, i objawiają się występowaniem martwicy, cech zapalenia wątroby, cholestazy, bądź nawet szybko narastającej niewydolności wątroby. Objawy wynikające z hepatotoksycznego działania leku mogą wystąpić w krótkim okresie po podaniu leku, jak również z kilkumiesięcznym opóźnieniem [M. Grzymisławski, „ <i>Hepatotoksyczność leków</i> ”, Nowiny Lekarskie 2004, 73, 1, 46-49.].
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.4 - pkt. 4.8 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
Wydłużenie odstępu QT / Torsades de pointes	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> . Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Stosowanie produktu leczniczego łącznie z innymi lekami mogącymi powodować zaburzenia rytmu serca.

	Do grupy ryzyka należą pacjenci, u których jednocześnie występują inne pozalekowe przyczyny wydłużenia QT i/lub ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu Torsades de pointes, które obejmują m.in.: • bloki przedsionkowo-komorowe oraz bradykardię zatokową, a także te stany chorobowe, w przebiegu których czynność serca ulega wyraźnemu zwolnieniu; • zaburzenia elektrolitowe prowadzące do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego (hipokalemia, hipokalcemia, hipomagnezemia); • zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne prowadzące do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego (hipoglikemia, niedoczynność tarczycy); • schorzenia kardiologiczne (zawał mięśnia sercowego, przerost lewej komory serca, zapalenie mięśnia sercowego) powodujące zmniejszenie aktywności kanałów potasowych; • zróżnicowany wpływem estrogenów i androgenów u kobiet na funkcjonowanie kanałów potasowych; • zaawansowany wiek chorego; • zróżnicowanie międzyosobnicze wynikające z polimorfizmów genów kodujących białka kanałów jonowych w mięśniu sercowym będące przyczyną wydłużenia QT wskutek zwiększonej wrażliwości kanałów jonowych w mięśniu sercowym na działanie leków je blokujących
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.3, - pkt. 4.4, - pkt. 4.5, - pkt. 4.8 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
Ciężkie skórne reakcje alergiczne	

Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Anafilaksja, wysypki, w tym wysypka polekowa, pokrzywka, świąd, zespół Stevens-Johnson czy TEN są wymienionymi działaniami niepożądanymi w punkcie 4.8 ChPL. Ciężkie skórne reakcje alergiczne pojawiają się z częstością: „rzadko”.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci ze stwierdzoną alergią, nadwrażliwością na lek lub substancje pomocnicze, osoby u których wystąpiły ciężkie reakcje alergiczne w przeszłości.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.4, - pkt. 4.8 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
Zmienione stężenie flukonazolu lub innych jednocześnie przyjmowanych leków z powodu interakcji CYP	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci stosujący leki wchodzące w interakcje z flukonazolem.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.3, - pkt. 4.4, - pkt. 4.5, - pkt. 4.8 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
Istotne potencjalne ryzyka	
Wady wrodzone u niemowląt urodzonych przez kobiety, które w ciąży przyjmowały wysokie dawki flukonazolu (400-800mg) przez długi czas (3 miesiące lub więcej) w leczeniu kokcydiodomikozy.	

Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Pomimo, że leczenie doustnym flukonazolem w trakcie ciąży ogólnie nie jest zalecane, to około 4% ciężarnych w USA stosuje flukonazol. Istnieje ryzyko, że stosowanie flukonazolu może być związane z ryzykiem martwego urodzenia, szczególnie w dawkach wyższych niż rekomendowane w leczeniu kandydozy pochwy (150 mg raz lub dwa razy dziennie). W narodowym duńskim badaniu, ekspozycja na flukonazol nie była wiązana ze zwiększonym ryzykiem martwego urodzenia (dane o ograniczonej dokładności), natomiast ekspozycja na dawki wyższe niż 300 mg wykazała ten związek z urodzeniem martwego dziecka [Pasternak B, Wintzell V, Furu K, Engeland A, Neovius M, Stephansson O, „<i>Oral Fluconazole in Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Death</i>”, JAMA 2018 Jun 12;319(22):2333-2335]. “In our study, only exposure to <u>high-dose fluconazole was associated with an increased risk of cardiac septal closure anomalies</u>. Exposure to low-dose fluconazole did not increase overall major congenital malformations or specific organ system malformations.” - Anick Bérard, Odile Sheehy, Jin-Ping Zhao, Jessica Gorgui, Sasha Bernatsky, Cristiano Soares de Moura, Michal Abrahamowicz, “<i>Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies</i>”, CMAJ 2019 February 19;191:E179-87.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Kobiety w ciąży eksponowane na leczenie flukonazolem, zwłaszcza w dużych dawkach i przez długi okres leczenia, zakażenia grzybicze zagrażające życiu, kokcydiodomikoza (wysoka dawka leku i długo okres terapii obejmujący nawet 11-24 miesiące leczenia, a nawet dłużej).
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.6 - oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej

Brakujące informacje	
stosowanie produktu w populacji pediatrycznej w leczeniu kandydozy narządów płciowych	
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.2 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej
stosowanie w ciąży i w okresie laktacji	
Narzędzia minimalizacji ryzyka	Informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego: - pkt. 4.6 oraz w odpowiednich punktach Ulotki dla Pacjenta - produkt wydawany na podstawie recepty lekarskiej

II.C Plan rozwoju po wydaniu pozwolenia

II.C.1 Badania będące warunkami na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Brak badań będących warunkami na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego albo specjalnych zobowiązań względem Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop.

II.C.2 Inne badania w planie rozwoju w okresie po-rejestracyjnym

Brak badań wymaganych i planowanych dla produktu leczniczego Fluconazole Hasco, 5 mg/ml, syrop.