

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych z flukonazolem

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

1. Wskazania do stosowania:

Flukonazol jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby drożdżakopodobne.

Flukonazol jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych;
- kokcydioidomikoza;
- inwazyjne kandydozy;
- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych;
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające;
- drożdżycy pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowego zapalenia żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające,
- grzybicy skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Flukonazol jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów;
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1).

Flukonazol jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

- drożdżakowe zakażenie błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku);
- inwazyjna kandydoza;
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych
- w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością.

Flukonazol można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Nazwy handlowe produktów (dot. danego wskazania)

Fluconazole Hasco 5 mg/ml syrop

Epidemiologia chorób

Liczba rozpoznawanych zakażeń grzybiczych wzrasta systematycznie od ponad 30 lat. Dotyczą one już ok. 40 proc. ludności świata, natomiast ich najczęstszą lokalizacją pozostaje skóra i jej przydatki. Z badań wynika, że co drugi Polak miał grzybicę stóp, która jest najczęstszą współcześnie rozpoznawaną postacią grzybicy skóry. Zakażenia grzybicze są istotnym problemem epidemiologicznym, ze względu na powszechność i łatwość przenoszenia się na inne osoby [M. Hasse-Cieślińska, Przew Lek 2003].

Kandydaza (zakażenie drożdżakowe) wywoływana jest przez grzyby należące do rodzaju *Candida*. Te oportunistyczne patogeny na ogół są przyczyną chorób skóry, paznokci i błon śluzowych. Natomiast u osób wyniszczonych mogą wywoływać ostre i przewlekłe grzybice głębokie (będące przyczyną m.in. zapalenia przełyku, gardła, opon mózgowych i mózgu).

Grzybice stóp i paznokci są najczęstszymi postaciami powierzchownej infekcji grzybiczej. Grzybica rąk zazwyczaj towarzyszy grzybicy stóp i wywoływana jest przez ten sam czynnik patogenny. Grzybica paznokci rąk w 80 % wypadków spowodowana jest infekcją drożdżaków z rodzaju *Candida*.

Zakażenia drożdżakowe narządów moczowo-płciowych u mężczyzn objawiają się często stanem zapalnym żołądki i napletka. W tym umiejscowieniu proces chorobowy staje się szczególnie przewlekły i nawraca w przypadku obecności cukru w moczu dlatego pojawienie się mikozy podnapletkowej może być pierwszym objawem rozpoczynającej się cukrzycy. W wielu przypadkach zakażeń drożdżakowych u mężczyzn stwierdza się również kandydozę

narządów rodnych ich partnerek. Kandydoza pochwy najczęściej wywoływana jest przez *C. albicans* (80%), ponadto przez *C. glabrata*. Drożdżakowe zapalenia pochwy i sromu są jednym z najczęstszych problemów, z którymi kobiety zgłaszają się do ginekologa. Dolegliwość ta jest powodem 20–40% wszystkich porad ginekologicznych [T. Niemiec, Przegląd Menopauzalny 2009].

Kandydoza jamy ustnej występuje w kilku postaciach klinicznych jako: kandydoza ostra rzekomobłoniasta, kandydoza ostra zanikowa oraz kandydoza przewlekła.

Kandydoza ostra rzekomobłoniasta ma skłonność do pojawiania się u osób strasznych i niemowląt (pleśniawki). Ta postać kandydozy występuje również u pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością, w takich przypadkach, jak zakażenie HIV czy białaczka. Może również rozwijać się u osób leczonych aerozolami kortykosteroidowymi z powodu astmy czy innych chorób przewlekłych. Kandydoza ostra zanikowa jest zazwyczaj powikłaniem leczenia antybiotykami o szerokim zakresie działania. Najczęściej występującą postacią kandydozy jamy ustnej jest kandydoza przewlekła (protezowe zapalenie jamy ustnej), związana zwykle z noszeniem protez zębowych. Występuje ona u ponad 60% osób noszących protezy [H.Polanowska, „SZ” 2000].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści terapii

Produkty w skład, których wchodzi flukonazol są produkowane i dostępne na rynku w Europie od 30 lat. Flukonazol jest substancją o dobrze poznanej skuteczności i profilu bezpieczeństwa, potwierdzonymi danymi z literatury fachowej. Badania na zwierzętach udowodniły, że flukonazol posiada wyjątkowe właściwości farmakokinetyczne, włączając liniową kinetykę, bardzo wysoką biodostępność po podaniu doustnym i przedłużony czas działania systemowego, co pozwala zredukować liczbę dawek do jednej dziennie, niski stopień wiązania z białkami, brak efektu pierwszego przejścia, zrównoważoną dystrybucję tkankową oraz wydalanie przez nerki. Wiele badań nieklinicznych wskazuje na przewagę flukonazolu nad ketokonazolem. W licznych badaniach nieklinicznych stwierdzono, że flukonazol jest bezpieczny w szerokim zakresie dawek i w porównaniu do innych leków przeciwgrzybiczych powoduje działania niepożądane stosunkowo rzadko. Toksyczność oraz niekorzystne działanie na płód pojawia się po zastosowaniu dawek znacznie przekraczających zalecane dawki terapeutyczne dla człowieka.

VI.2.3 Niejasności związane z korzyściami terapeutycznymi

Brak danych na temat niejasności związanymi z korzyściami terapeutycznymi. Informacje uzyskane z licznych badań wskazują na to, że Fluconazole Hasco 5 mg/ml syrop można uznać za produkt o dużej skuteczności i szerokim profilem bezpieczeństwa.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
<p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> niedokrwistość agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia</p>		
<p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u> anafilaksja</p>	Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej.	Po zaobserwowaniu symptomów, należy zasięgnąć porady lekarza.
<p><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> zmniejszenie łaknienia hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia</p>	Przypadki zmniejszenia łaknienia po zastosowaniu leku. Rzadko opisywano przypadki wystąpienia hipercholesterolemii, hipertriglicydemii, hipokaliemii.	Należy edukować lekarzy i pacjentów o przeciwwskazaniach i środkach ostrożności przy stosowaniu leku.
<p><u>Zaburzenia psychiczne</u> bezsennaść, senność</p>	Rzadko opisywano przypadki wystąpienia bezsennaści lub senności.	
<p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u> ból głowy drgawki, parestezje,</p>	Ból głowy należy do najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu leku.	Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
<p>zawroty głowy, zaburzenia odczuwania smaku drżenie</p>		<p>flukonazolu i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych objawów.</p>
<p><u>Zaburzenia ucha i błędnika</u> zawroty głowy pochodzenia obwodowego</p>		<p>Po zaobserwowaniu symptomów, należy zasięgnąć porady lekarza. Należy edukować lekarzy i pacjentów o przeciwwskazaniach i środkach ostrożności przy stosowaniu leku.</p>
<p><u>Zaburzenia serca</u> zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointer</i>, wydłużenie odstępu QT</p>	<p>Stosowanie flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. 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</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstęp QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane.</p>

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
	zaburzenia rytmu serca.	
<p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u> ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności zaparcia, niestrawność, wzdęcia, uczucie suchości w jamie ustnej</p>	<p>Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty należą do najczęściej występujących działań niepożądanych po zastosowaniu leku.</p>	<p>Po zaobserwowaniu symptomów, należy zasięgnąć porady lekarza. Należy edukować lekarzy i pacjentów o przeciwwskazaniach i środkach ostrożności przy stosowaniu leku.</p>
<p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej, aminotran-sferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi cholestaza, żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny niewydolność wątroby, martwica komórek wątrobowych, zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby</p>	<p>Opisano przypadki ciężkich toksycznych uszkodzeń wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi po zastosowaniu produktów zawierających flukonazol. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową leku, długością terapii oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle ustępowało po zaprzestaniu terapii.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu. Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Stosowanie flukonazolu należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien</p>

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
		skonsultować się z lekarzem.
<p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u> wysypka, wysypka polekowa, pokrzywka, świąd, zwiększona potliwość martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostowa, złuszczające zapalenie skóry, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie</p>	<p>Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergiczných, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno- rozplywna naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych.</p>	<p>Jeśli u pacjenta z powierzchną grzybicą, leczzonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczzonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.</p>
<p><u>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</u> ból mięśni</p>		<p>Po zaobserwowaniu symptomów zasięgnąć porady lekarza.</p>
<p><u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u> zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka</p>		<p>Należy edukować lekarzy i pacjentów o przeciwwskazaniach i środkach ostrożności przy stosowaniu leku.</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Uzyskane informacje (wraz z przyczyną dla czego zagrożenie uznano za potencjalne ryzyko)
Ryzyko wynikające z przedawkowania lek.	<p>Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne. U 42-letniego pacjenta zakażonego wirusem HIV po przyjęciu 8200 mg flukonazolu wystąpiły halucynacje i zachowanie paranoidalne, które po 48 godzinach hospitalizacji ustąpiły.</p> <p>W przypadku przedawkowania flukonazolu zaleca się leczenie objawowe (w razie potrzeby wspomagane płukaniem żołądka) i forsowaną diurezę. Trzygodzinna hemodializa obniża stężenie leku w osoczu o 50%.</p>
Bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży i w trakcie karmienia piersią.	<p><u>Ciaża:</u></p> <p>Dane uzyskane od kilkuset ciężarnych kobiet przyjmujących standardowe dawki (<200 mg/dobę) flukonazolu, podawanego w dawce pojedynczej lub wielokrotnej w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazały żadnych działań niepożądanych u płodu.</p> <p>Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym krótka głowa, dysplazja uszu, duże ciemączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kośćcizrost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydiodomikozy dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg/dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad nie jest znana.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3).</p> <p>Flukonazolu w standardowych dawkach i krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.</p> <p>Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem</p>

Ryzyko	Uzyskane informacje (wraz z przyczyną dla którego zagrożenie uznano za potencjalne ryzyko)
	zakażeń zagrażających życiu. <u>Karmienie piersią:</u> Flukonazol przenika do mleka kobiecego osiągając stężenia niższe niż w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Uzyskane informacje
Wpływ stosowania flukonazolu na płodność.	Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dane na temat zagrożeń i wskazówek ich zapobiegania, zmniejszania i postępowania w razie ich wystąpienia zawarte są w Charakterystyce Produktu Leczniczego i Ulotce dla pacjenta. Brak pozarutynowych aktywności minimalizujących ryzyko dla produktu leczniczego Fluconazole Hasco 5 mg/ml syrop.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym.

Brak