

Rezumatul planului de management al riscului pentru Fluctobar (fluconazol) 2 mg/ml soluție perfuzabilă

Acesta este rezumatul Planului de Management al Riscului (PMR) pentru medicamentul Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă. PMR-ul detaliază riscurile importante ale medicamentului Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă, cum pot fi minimizate aceste riscuri și cum pot fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile (informații lipsă) despre Fluctobar. Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) Fluctobar și prospectul său oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților cu privire la modul în care trebuie utilizat. Când vor apare noi preocupări importante sau modificări ale riscurilor actuale, acestea vor fi incluse în actualizările RMP-ului medicamentului Fluctobar.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Fluctobar este indicat în tratamentul următoarelor infecții fungice:

Fluctobar este indicat la adulți pentru tratamentul:

- Meningitei criptococice.
- Coccidioidomicozei.
- Candidozei invazive.
- Candidozei mucoaselor, inclusiv candidozei orofaringiene, candidozei esofagiene, candiduriei și candidozei cutaneomucoase cronice.
- Candidozei orale atroifice cronice (stomatitei induse de proteza dentară) dacă igiena dentară sau tratamentul local sunt insuficiente.

Fluctobar este indicat la adulți pentru prevenirea:

- Recidivelor meningitei criptococice la pacienții cu risc mare de reapariție.
- Recidivelor candidozei orofaringiene sau candidozei esofagiene la pacienții infectați cu HIV, care prezintă risc crescut de recădere.
- Infecțiilor cu *Candida* la pacienții cu netropenie prelungită (cum sunt pacienții cu neoplazii hematologice tratați cu medicamente chimioterapice sau pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice).

Fluctobar este indicat la nou-născuți la termen, sugari, copii mici, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani:

Fluctobar este utilizat în tratamentul candidozei mucoaselor (candidozei orofaringiene, candidozei esofagiene), candidozei invazive, meningitei criptococice și pentru profilaxia infecțiilor candidozice la pacienții imunodeprimați. Fluctobar poate fi utilizat ca tratament de întreținere pentru prevenirea recidivelor meningitei criptococice la copiii care prezintă risc crescut de recădere.

Tratamentul poate fi instituit înainte de a afla rezultatul culturilor sau al altor analize de laborator; totuși, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antiinfecțios va fi modificat corespunzător.

Trebuie luate în considerare recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antimicotice.

Fluctobar conține fluconazol ca substanță activă și este administrat parenteral (prin perfuzie); poate fi perfuzat printr-o cale de abord venos preexistentă, cu una din soluțiile perfuzabile compatibile menționate mai jos:

- Glucoză 5% și 20% soluție perfuzabilă
- Soluție Ringer
- Soluție Ringer lactat (soluție Hartmann)
- Soluție de clorură de potasiu în glucoză 5%
- Bicarbonat de sodiu 4,2% și 5% soluție perfuzabilă
- Clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă
- Dialaflex (soluție pentru dializă intraperitoneală 6,36%)
- Aminofusin / Aminosyn 3,5%

Perfuzia intravenoasă trebuie administrată cu o viteză care să nu depășească 10 ml/minut. Fluctobar în această formă farmaceutică este diluat în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), cantitatea de soluție perfuzabilă cu 100 mg fluconazol (flacon a 50 ml) conținând câte 7,5 mmoli Na^+ și 7,5 mmoli Cl^- . Deoarece Fluctobar este disponibil sub formă de soluție diluată de clorură de sodiu, la pacienții cu restricție de sodiu sau lichide trebuie luat în considerare acest fapt atunci când se stabilește viteza de administrare a soluției.

II. Riscuri asociate cu medicamentul și activități pentru a minimiza sau caracteriza în continuare riscurile

Riscurile importante ale Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă, împreună cu măsurile de minimizare a acestor riscuri, sunt prezentate mai jos. Măsurile de minimizare a riscurilor identificate pentru medicamentul Fluctobar sunt:

- Informații specifice, cum ar fi avertismente, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, enumerate în prospectul și Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) adresate pacienților și respectiv profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Statutul juridic al medicamentului — medicament cu prescripție medicală.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri de rutină de minimizare a riscurilor.

Pe lângă aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și analizate în mod regulat, astfel încât să se poată lua măsuri imediate, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie activități de farmacovigilență de rutină.

Dacă unele informații importante ce pot afecta utilizarea în siguranță a Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă nu sunt încă disponibile, acestea sunt enumerate mai jos la „informații lipsă”.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale **Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă** sunt riscurile care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga în continuare sau a minimaliza riscul, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în siguranță.

Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt preocupări pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea **Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă**. Riscurile potențiale sunt preocupări pentru care o asociere cu utilizarea acestui medicament este posibilă pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost stabilită încă și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informațiile privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și care trebuie colectate.

Tabel II.A.1 - Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	1. Cardiotoxicitate văzută sub forma de anormalități ale electrocardiografei (ECG) de tip trasee cardiace anormale și torsada vârfurilor. (Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor) 2. Modificarea cantității de fluconazol sau a altor medicamente în sânge (concentrația plasmatică modificată a fluconazolului sau a altor medicamente concomitente din cauza interacțiunii pe citocromul P450) 3. Reacții cutanate severe (erupții cutanate severe și extinse și descumări ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și erupții cutanate la pacienții susceptibili). 4. Hepatotoxicitate 5. Reacții alergice grave (anafilaxie) 6. Insuficiență suprarenală
Riscuri importante potențiale	1. Toxicitate Reproductivă
Informații lipsă	1. Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică

II.B Rezumatul riscurilor importante

Tabel II.B.1: Risc important identificat nr. 1: Cardiotoxicitate văzută sub forma de anormalități ale electrocardiografei (ECG) de tip trasee cardiace anormale și torsada vârfurilor. (Prelungirea intervalului QT și torsada vârfurilor)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Unii azoli, inclusiv fluconazolul, au fost asociați cu prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă. Fluconazolul determină prelungirea intervalului QT prin inhibarea canalelor de potasiu redresoare spre interior (I _{Kr}). În cadrul activității de supraveghere după punerea pe piață, au fost raportate foarte rar cazuri de prelungire a intervalului QT și de torsadă a vârfurilor la pacienții cărora li s-a administrat fluconazol. Acești pacienți erau în evidențele medicale cu afecțiuni grave, prezentau factori de risc multipli,

	cum sunt afecțiuni cardiace organice, dezechilibre electrolitice și utilizează concomitent medicamente cu potențial iatrogen. Pacienții cu hipokaliemie și insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de apariție a aritmiei ventriculare și torsada vârfurilor, ce pun viața în pericol. Pot apărea disritmii cardiace grave secundare prelungirii intervalului QTc la pacienții cărora li se administrează antifungice azolice în asociere cu terfenadină.
Factorii de risc și grupele cu risc	Pacienți cu boală cardiacă structurală, afecțiuni proaritmice, anomalii electrolitice și tratament cardiovascular concomitent (de exemplu, terfenadină). Pacienții cu hipokaliemie și insuficiență cardiacă avansată prezintă un risc crescut de apariție a aritmiilor ventriculare și a torsadei vârfurilor care pun viața în pericol.
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsurile de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.3, 4.4, 4.5 și 4.8 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunile: 2 și 4 Status legal: Medicament cu prescripție

Tabel II.B.2: Risc important identificat nr. 2: Modificarea cantității de fluconazol sau a altor medicamente în sânge (concentrația plasmatică modificată a fluconazolului sau a altor medicamente concomitente din cauza interacțiunii pe citocromul P450)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Fluconazolul este un inhibitor moderat al CYP2C9 și al CYP3A4. Fluconazol este, de asemenea, un inhibitor puternic al CYP2C19. Efectul de inhibare enzimatică al fluconazolului persistă 4-5 zile după întreruperea tratamentului cu fluconazol, datorită timpului lung de înjumătățire al fluconazolului. Un studiu aplicat la o doză zilnică de 400 mg și 800 mg de fluconazol a demonstrat că fluconazolul administrat în doze de 400 mg pe zi sau mai mari crește semnificativ concentrațiile plasmatice de terfenadină atunci când este administrat concomitent. Administrarea concomitentă de fluconazol și rifampicină a determinat o scădere cu 25% a ASC și un timp de înjumătățire cu 20% mai scurt al fluconazolului. Administrarea concomitentă de hidrocloro-tiazidă în doze multiple la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat fluconazol a crescut concentrația plasmatică a fluconazolului cu 40%.
Factorii de risc și grupele cu risc	Administrarea concomitantă cu alte medicamente care sunt metabolizate de citocromul P450 cu isoenzimele CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19.
Măsurile de minimalizare	Măsurile de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din

a riscului	domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.3, 4.4 și 4.5 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunea: 2 Status legal: Medicament cu prescripție
------------	---

Tabel II.B.3: Risc important identificat nr. 3: Reacții cutanate severe (erupții cutanate severe și extinse și descuamări ale pielii, inclusiv sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică și erupții cutanate la pacienții susceptibili).	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Pacienții au dezvoltat rar reacții cutanate exfoliative, cum ar fi sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (NET), în timpul tratamentului cu fluconazol. Pacienții cu SIDA sunt mai predispuși la dezvoltarea reacțiilor cutanate severe la multe medicamente.
Factorii de risc și grupele cu risc	Pacienți cu imunosupresie (transplant, neutropenie) sau imunocompromiși (HIV, SIDA).
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsurile de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.4 și 4.8 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunile: 2 și 4 Status legal: Medicament cu prescripție

Tabel II.B.4: Risc important identificat nr. 4: Hepatotoxicitate	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Mecanismul DILI (Drug-Induced Liver Injury) este de obicei hepatocelular și apare în primele câteva săptămâni de terapie cu fluconazol. Fluconazolul a fost asociat cu cazuri rare de toxicitate hepatică gravă, inclusiv decese, în principal la pacienții cu afecțiuni medicale subiacente grave. În cazurile de hepatotoxicitate asociată fluconazolului, nu a fost observată o relație evidentă cu doza zilnică totală, durata terapiei, sexul sau vârsta pacientului. Hepatotoxicitatea fluconazolului a fost de obicei reversibilă la întreruperea tratamentului. Majoritatea pacienților se recuperează după întreruperea tratamentului cu fluconazol, dar recuperarea clinică poate necesita 3 până la 4 luni. Reprovocarea cu fluconazol poate duce la reapariția hepatotoxicității, așa că trebuie evitată. Reacțiile hepatice variază de la creșteri ușoare, tranzitorii, ale transaminazelor până la hepatită clinică.
Factorii de risc și grupele	Pacienți cu afectare hepatică pre-existentă.

cu risc	
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsuri de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.4 și 4.8 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunile: 2 și 4 Status legal: Medicament cu prescripție

Tabel II.B.5: Risc important identificat nr. 5: Reacții alergice grave (anafilaxie)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În timpul tratamentului cu fluconazole au fost observate rare cazuri de anafilaxie.
Factorii de risc și grupele cu risc	Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele azolice. Pacienți cu antecedente de hipersensibilitate severă (de exemplu, reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la orice alte medicamente.
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsuri de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.3, 4.4 și 4.8 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunile: 2 și 4 Status legal: Medicament cu prescripție

Tabel II.B.6: Risc important identificat nr. 6: Insuficiență suprarenală	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Fluconazolul inhibă steroidogeneza corticosuprarenală la om; de asemenea, crește activitatea CYP3A4, ceea ce duce la creșterea metabolizării prednisonului. Insuficiența corticosuprarenală poate fi, deși rareori, asociată cu fluconazol. A existat un raport de caz conform căruia un pacient cu transplant hepatic tratat cu prednison a dezvoltat insuficiență acută a cortexului suprarenal atunci când a fost întreruptă o terapie de trei luni cu fluconazol. Întreruperea fluconazolului a determinat, probabil, o activitate crescută a CYP3A4, care a condus la creșterea metabolizării prednisonului.
Factorii de risc și grupele cu risc	Persoanele cu insuficiență suprarenală și/sau tratament cronic cu corticosteroizi.
Măsurile de minimalizare	Măsuri de rutină pentru minimalizarea riscurilor:

a riscului	Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.4 și 4.5 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunea: 2 Status legal: Medicament cu prescripție
------------	--

Tabel II.B.7: Risc important potențial nr. 1: Toxicitate reproductivă	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Studiile la animale au arătat toxicitate asupra reproducerii: Nu au existat efecte fetale la 5 sau 10 mg/kg; s-au observat creșteri ale variantelor anatomice fetale (coste supranumerare, dilatarea pelvisului renal) și întârzieri în osificare la 25 și 50 mg/kg și la doze mai mari. La doze variind de la 80 mg/kg până la 320 mg/kg, embrioletalitatea la șobolani a fost crescută, iar anomaliile fetale au inclus coaste ondulate, palato despicat și osificare cranio-facială anormală. Debutul nașterii a fost ușor întârziat la 20 mg/kg oral și s-au observat distocie și prelungirea nașterii la câteva femele la 20 mg/kg și 40 mg/kg intravenos. Tulburările la naștere s-au reflectat printr-o ușoară creștere a numărului de pui născuți morți și scăderea supraviețuirii neonatale la aceste doze. Aceste efecte asupra nașterii sunt în concordanță cu proprietatea specifică de scădere a estrogenului produsă de doze mari de fluconazol. O astfel de modificare hormonală nu a fost observată la femeile tratate cu fluconazol. Un studiu observațional a sugerat existența unui risc crescut de avort spontan la femeile tratate cu fluconazol în timpul primului trimestru de sarcină. Au fost raportate malformații congenitale multiple (incluzând brahicefalie, displazie a urechii, fontanelă anterioară gigantică, curbare a femurului și sinostoză radiohumerală) la sugari ale căror mame au fost tratate cu fluconazol în doze mari (400 – 800 mg pe zi), timp de trei luni sau mai mult, pentru coccidioidomicoze. Legătura dintre aceste malformații și tratamentul cu fluconazol este neclară. Datele de la câteva mii de femei gravide tratate cu o doză cumulativă de ≤ 150 mg fluconazol, administrată în primul trimestru, nu demonstrează o creștere a riscului global al malformațiilor la făt. Într-un studiu

	observațional de cohortă de mari dimensiuni, expunerea la fluconazol oral în primul trimestru a fost asociată cu un risc ușor crescut al malformațiilor musculo-scheletice, care corespunde la aproximativ 1 caz suplimentar la 1000 de femei tratate cu doze cumulative ≤ 450 mg, comparativ cu femeile tratate topic cu azoli, și cu aproximativ 4 cazuri suplimentare la 1000 de femei tratate cu doze cumulative de peste 450 mg. Riscul relativ ajustat a fost de 1,29 (Î 95% 1,05 până la 1,58) pentru fluconazol oral 150 mg și 1,98 (Î 95% 1,23 până la 3,17) pentru doze de fluconazol de peste 450 mg.
Factorii de risc și grupele cu risc	Femei de vârstă fertilă; femeile însărcinate
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsuri de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.6 și 5.3 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunea: 2 Status legal: Medicament cu prescripție

Tabel II.B.8: Informații lipsă 1: Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică	
Factorii de risc și grupele cu risc	Pacienți cu afecțiuni hepatice sau istoric de afectare a funcțiilor ficatului
Măsurile de minimalizare a riscului	Măsuri de rutină pentru minimalizarea riscurilor: Comunicare prin informațiile despre produs pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți: RCP Secțiunile: 4.2 și 4.4 Prospect (informații pentru pacient) Secțiunile: 2 și 4 Status legal: Medicament cu prescripție

II.C Plan de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care constituie condiții ale autorizației de punere pe piață

Nu există studii care să fie condiții ale autorizației de punere pe piață sau obligații specifice pentru Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă.

II.C.2 Alte studii în planul de dezvoltare post-autorizare

Nu sunt necesare studii pentru Fluctobar 2 mg/ml soluție perfuzabilă.