

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Bimatoprost Polpharma

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Jaskra kąta otwartego (Open-angle glaucoma, OAG) to najczęstsza postać jaskry u osób dorosłych, mogąca prowadzić do częściowej lub całkowitej utraty wzroku. Ten typ jaskry może zostać wykryty w oku jedynie przez optometrystę/okulistę w trakcie rutynowego badania oka. Brak objawów OAG odgrywa istotną rolę w opóźnianiu wykrywania tej choroby i jej diagnozowania. Na ogół OAG postępuje powolnie i nie wykazuje objawów aż do późnego stadium. Zanim wystąpią objawy OAG, zazwyczaj dochodzi do ciężkiego i nieodwracalnego uszkodzenia pola widzenia w jednym lub obu oczach (Oliver JE i wsp., 2002).

Oszacowano częstość występowania utraty wzroku po 20 latach od początkowo rozpoznawanej OAG — w populacji złożonej głównie z osób rasy białej wynosiła ona 27% dla jednego oka i 9% dla obu oczu (Hattenhauer MG i wsp., 1998). Wyznaczono częstość przypadków przejścia od nadciśnienia ocznego do pierwotnej jaskry otwartego kąta oraz określono wpływ leczenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP), tj. zmniejszenia IOP o więcej niż 20% od poziomu początkowego, na rozwój OAG. Po 60 miesiącach okresu kontrolnego do przejścia od nadciśnienia ocznego do OAG doszło u 4,4% osób z grupy leczonej w porównaniu z 9,5% w grupie nieleczonej. Stąd stwierdzono działanie ochronne na poziomie 54% przy zastosowaniu terapii. Jednak u ponad 90% osób nieleczonych w tym okresie nie rozwinęły się żadne zmiany pola widzenia czy tarczy nerwu wzrokowego o obrazie spójnym z OAG. Aby jeden chory na nadciśnienie oczne uniknął rozwoju jaskry, należałoby bez potrzeby leczyć 19 osób przy założeniu ignorowania czynników ryzyka. Czynniki początkowe związane z przejściem do OAG obejmowały podeszły wiek, podwyższone IOP, grubość w centralnej części rogówki mniejszą niż średnia dla badania, zwiększony stosunek średnicy zagłębienia do średnicy tarczy oraz większe odchylenie standardowe od wzorca w polu widzenia (Gordon MO i wsp., 2002; Kass MA i wsp., 2002).

Ciśnienie wewnątrzgałkowe (intraocular pressure, IOP). Ciśnienie wewnątrzgałkowe jest w silnie i bezpośrednio powiązane z chorobowością i długoterminowym ryzykiem jaskry. W przypadku osób z IOP powyżej 21 mmHg ryzyko rozwoju jaskry jest 16 razy większe niż u osób z IOP poniżej 16 mmHg. W długoterminowych badaniach konsekwentnie wykazywano, że u znacznej części osób ze statystycznie podwyższonym IOP (> 21 mmHg) nie dochodzi do rozwoju jaskry, a jednocześnie u wielu chorych na jaskrę IOP mieści się w statystycznym zakresie normy (Fingeret M i wsp., 2010).

Podwyższenie IOP prowadzi do uszkodzenia głowy nerwu wzrokowego poprzez wywoływane zmiany mechaniczne w blaszce sitowej lub przez zaburzenia czynności naczyń i wynikające z tego niedokrwienie. Jako przyczyny podwyższenia IOP proponowanych jest kilka mechanizmów, z których większość wiąże się ze zmniejszeniem odpływu cieczy wodnistej.

Zmiany strukturalne to m.in.:

- zatkanie utkania beleczkowego przez materiał obcy (np. glikoaminoglikany, pigment, krwinki czerwone);
- utrata komórek śródbłonna beleczkowego;
- zanik aktywności fagocytowej komórek śródbłonna beleczkowego;
- utrata ogromnych wodniczek ze śródbłonna kanału Schlemma;
- zmniejszenie wielkości porów i ich zagęszczenie w ścianie kanału Schlemma.

Obecnie wszystkie strategie leczenia OAG są ukierunkowane na obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Początkowe leczenie zazwyczaj rozpoczyna się od leków miejscowych lub doustnych. Jednak przy postępującym uszkodzeniu można rozważyć zastosowanie trabekuloplastyki laserowej jako leczenia wspomagającego, a następnie nacięciowe chirurgiczne leczenie jaskry z zastosowaniem trabekulektomii lub implantu drenującego przeznaczonego do leczenia jaskry.

Na jaskrę cierpi 67 milionów osób na całym świecie, z czego 25 milionów mieszka w Europie. Zgodnie z szacunkami jaskrę rozpoznaje się u 12,3% osób z populacji ogólnoswiatowej oraz u 21,8% dorosłych Europejczyków (w tym u 18% osób w wieku powyżej 50 lat).

Według Światowej Organizacji Zdrowia jaskra jest drugą pod względem znaczenia przyczyną ślepoty na świecie. W ujęciu łącznym jaskra odpowiada za 5,2 miliona przypadków ślepoty (15% przypadków ślepoty w skali globalnej).

Szacuje się, że do 2010 r. na jaskrę kąta otwartego oraz kąta zamkniętego zachoruje 60,5 miliona osób, a do 2020 r. liczba ta wzrośnie do 79,6 miliona (Quigley HA, Broman AT, 2006).

Pod względem częstości jaskra jest drugą (20,5%) przyczyną ślepoty w Europie (Prokofyeva E, Zrenner E, 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Celem leczenia każdego typu jaskry jest zmniejszenie ciśnienia w chorym oku nazywanego ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Leczenie jaskry kąta otwartego zazwyczaj obejmuje leki podawane w postaci kropli do oczu. Dostępnych jest kilka różnych typów takich kropli:

Analogi prostaglandyny

Analogi prostaglandyny zwiększają odpływ płynu (cieczy wodnistej) z oka, co pozwala zmniejszyć ciśnienie wewnątrz oka (tj. ciśnienie wewnątrzgałkowe). Takie krople do oczu są zazwyczaj stosowane raz na dobę. Prostaglandyny to złoty standard terapii pierwszego wyboru w leczeniu jaskry (Dalton M, 2010). Niektóre typy analogów prostaglandyny stosowane w leczeniu jaskry: bimatoprost, latanoprost, tafluprost, trawoprost.

Leki beta adrenolityczne

Uważa się, że leki beta adrenolityczne zmniejszają ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez spowolnienie wytwarzania cieczy wodnistej w oku. Są stosowane raz lub dwa razy na dobę. Niektóre leki z grupy beta adrenolityków stosowane w leczeniu jaskry to: betaksolol, lewobunolol, tymolol, karteolol, metypranolol.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Leki te zmniejszają ilość cieczy wodnistej wytwarzanej w oku, co wpływa na zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Krople te są stosowane dwa lub trzy razy na dobę. Niektóre typy inhibitorów anhidrazy węglanowej stosowane w leczeniu jaskry: brynzolamid, dorzolamid.

Sympatykomimetyki

Leki te zmniejszają tempo wytwarzania cieczy wodnistej i zwiększają jej odpływ z oka. Te krople do oczu są stosowane dwa razy na dobę. Niektóre typy sympatykomimetyków stosowane w leczeniu jaskry: apraklonidyna, brymonidyna, epinefryna, dipiwefryna.

Jeśli zastosowanie kropli do oczu nie prowadzi do poprawy w zakresie objawów, zalecane mogą być inne niefarmakologiczne rodzaje leczenia, takie jak laseroterapia lub leczenie chirurgiczne.

Laseroterapia

Laseroterapia — metoda wykorzystująca wysokoenergetyczne wiązki światła — może zostać wykorzystana do otwierania zablokowanego utkania beleczkowego (rurek odpowiadających za drenaż) wewnątrz oka. Taki zabieg nazywany jest trabekuloplastyką laserową. Laser będzie przechodził przez soczewkę i tworzył małe otworki w utkaniu beleczkowym. Pozwala to wyprowadzić z oka więcej cieczy i zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Alternatywą dla trabekuloplastyki laserowej jest cyklofotokoagulacja laserem diodowym. W ramach tego leczenia niszczone jest pewna część tkanki w oku wytwarzającej ciecz wodnistą. Powoduje to zmniejszenie ilości cieczy wytwarzanej w oku, a przez to ograniczenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Leczenie chirurgiczne

Trabekulektomia to najczęściej wykonywany typ zabiegu chirurgicznego w leczeniu jaskry. Obejmuje usunięcie części utkania beleczkowego w celu umożliwienia przepływu większej ilości cieczy przez system drenażu oka. Zabieg ten będzie prowadzony w znieczuleniu miejscowym (pacjent zachowuje pełną świadomość podczas operacji) lub ogólnym (pacjent jest nieprzytomny).

Do innych typów leczenia chirurgicznego należą:

- wiskokanalostomia — w tym zabiegu usuwa się część twardówki (białej zewnętrznej powłoki gałki ocznej), co pozwala na filtrowanie cieczy poza oko do wnętrza ciała;
- zabieg głębokiej sklerektomii — zabieg ten obejmuje wszczępienie niewielkiego elementu do wnętrza oka, aby rozszerzyć utkanie beleczkowe;
- implant tworzący przetokę dla cieczy wodnistej — zabieg ten obejmuje umieszczenie rurki wewnątrz oka, aby zwiększyć drenaż cieczy poza oko.

Bimatoprost 0,03% to nowoczesne krople do oczu, które zazwyczaj powodują jedynie nieznaczne działania niepożądane. Jest to lek wygodny dla pacjenta (stosowany tylko raz na dobę), skutecznie obniżający ciśnienie w oku wywołujące jaskrę. Lek ten może być stosowany w terapii jednofarmakowej (monoterapii) oraz jako terapia wspomagająca leczenie beta adrenolitykami..

VI.2.3 Podsumowanie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Tęczówka może stać się ciemniejsza (zabarwienie tęczówki)	Podobnie jak inne analogi prostaglandyny bimatoprost może powodować zabarwienie tęczówki. W miarę upływu czasu kolor tęczówki może stawać się ciemniejszy. Zmiany te mogą być trwałe. Zmiana może być wyraźniej widoczna w przypadku leczenia tylko jednego oka. To działanie niepożądane mieści się w zakresie działań występujących często, tj. od ≥ 1 przypadku na 100 leczonych pacjentów do < 1 na 10 leczonych pacjentów.	Krótki czas leczenia zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego. Zgłaszana częstość przypadków zabarwienia tęczówki była różna: 0% i 0,4% w badaniach trwających 3 miesiące, 0,8% w badaniu trwającym 6 miesięcy i $< 5\%$ w badaniu trwającym 12 miesięcy (Inoue K i wsp., 2012).
Plamki stanu zapalnego w rogówce (punkcikowate zapalenie rogówki)	Podobnie jak inne analogi prostaglandyn bimatoprost może powodować powierzchowne punkcikowate zapalenie rogówki. To działanie niepożądane mieści się w zakresie działań występujących często, tj. od ≥ 1 przypadku na 100 leczonych pacjentów do < 1 na 10 leczonych pacjentów.	Nieznana
Chlorek benzalkonium (BAK) powszechnie stosowany jako konserwant w produktach okulistycznych może powodować uszkodzenie rogówki (toksyczność dla rogówki związana z BAK)	Odnotowano zgłoszenia, że chlorek benzalkonium powoduje uszkodzenie rogówki (keratopatię punkcikowatą oraz/lub toksyczną keratopatię wrzodziejącą). Działania te mieszczą się w zakresie działań występujących często, tj. od ≥ 1 przypadku na 100 leczonych pacjentów do < 1 na 10 leczonych pacjentów. Wyniki kilku ostatnio przeprowadzonych badań wskazały, że BAK nie powoduje znaczącej toksyczności dla rogówki (Trocme S i wsp., 2010).	Monitorowanie jest niezbędne w przypadku częstego lub przedłużonego stosowania u chorych na zespół suchego oka oraz u osób z pogorszeniem stanu rogówki.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo
Wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (podwyższenie IOP)	<p>Od momentu wprowadzenia do obrotu pierwszego produktu referencyjnego (Lumigan) podmiot odpowiedzialny otrzymał poprzez system rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii szereg zgłoszeń dotyczących podwyższenia IOP po stosowaniu bimatoprostu.</p> <p>Zgłoszenia te w większości odpowiadały brakowi skuteczności lub były zbyt mało szczegółowe, by móc stwierdzić zależności przyczynowe z produktem Lumigan. Na podstawie przeglądu przypadków podwyższenia IOP oraz na podstawie analizy skumulowanej nie wydaje się, by był to sygnał bezpieczeństwa dotyczący problemu podwyższenia IOP. Rutynowe działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą kontynuowane.</p>
Nagromadzenie płynu między naczyniówką (warstwą naczyń krwionośnych odżywiających wyżej położoną siatkówkę) a twardówką (białą zewnętrzną powłoką oka) (wysięk naczyniówkowy).	<p>Przez ponad 10 lat stosowania bimatoprostu w badaniach klinicznych oraz w ramach zbierania doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono jedynie dwa przypadki wysięku naczyniówkowego. W obu przypadkach zależność od stosowania bimatoprostu nie była jednoznaczna, ale nie można było jej wykluczyć.</p> <p>Kolejne przypadki obejmujące takie zdarzenia będą monitorowane i oceniane w ramach rutynowych działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>
Astma	<p>Bimatoprost nie był badany u pacjentów z pogorszeniem czynności oddechowej i dlatego powinien być u takich osób stosowany z ostrożnością. W badaniach klinicznych u osób, u których w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze pogorszenie czynności oddechowej, nie zaobserwowano niepożądanych oddziaływań na układ oddechowy.</p> <p>Dla tego zdarzenia nie zgłoszono żadnych sygnałów bezpieczeństwa. Rutynowe działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą kontynuowane.</p>
Nawrót wcześniej leczonej choroby oka polegający na powstaniu nacieku wewnątrz powierzchniowych warstw rogówki (reaktywacja nacieków rogówki).	<p>Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia reaktywacji wcześniejszych nacieków rogówkowych lub zakażeń oka związanej ze stosowaniem bimatoprostu (0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór), w przypadku których nie można było wykluczyć zależności przyczynowych. Bimatoprost należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których wcześniej dochodziło do znaczących zapaleń błony naczyniowej lub tęczówki.</p>
Nawrót wcześniej wyleczonych zakaźnych chorób oka (reaktywacja wcześniej wyleczonej zakaźnej choroby oka)	<p>Odnotowano rzadkie spontaniczne zgłoszenia reaktywacji wcześniejszych nacieków rogówkowych lub zakażeń oka związanej ze stosowaniem bimatoprostu (0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór), w przypadku których nie można było wykluczyć zależności przyczynowych. Bimatoprost należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których wcześniej dochodziło do istotnych zakażeń wirusowych oka (np. wirusem opryszczki pospolitej).</p>
Choroby dotyczące serca lub	<p>Nie badano bimatoprostu u pacjentów z blokiem serca silniejszym niż</p>

Zagrożenie	Co wiadomo
<p>naczyń krwionośnych (choroby układu sercowo-naczyniowego):</p> <ul style="list-style-type: none"> - uczucie duszenia lub ból w klatce piersiowej wskutek niedokrwienia mięśnia sercowego (dusznicza bolesna); - częstość akcji serca poniżej 60 uderzeń na minutę (rzadkoskurcz); - niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie): skurczowe ciśnienie krwi (pierwsza liczba na odczycie ciśnienia) poniżej 90 milimetrów słupa rtęci (mmHg) oraz rozkurczowe ciśnienie krwi (druga liczba) poniżej 60 mmHg 	<p>blok pierwszego stopnia ani u chorych na niekontrolowaną zastoinową niewydolność serca.</p> <p><u>Dusznicza bolesna</u> Wszystkie 10 przypadków, dla których firma Allergan uzyskała informacje, uznano za niezwiązane z produktem Lumigan, ponieważ nic nie sugeruje istnienia jakiegokolwiek powiązania między tym zdarzeniem a stosowaniem bimatoprostu. Kolejne przypadki obejmujące takie zdarzenia będą monitorowane i oceniane w ramach rutynowych działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p><u>Rzadkoskurcz</u> Bimatoprost należy ostrożnie stosować u pacjentów z predyspozycjami do niskiej częstości akcji serca lub niskiego ciśnienia krwi. Odnotowano ograniczoną liczbę spontanicznych zgłoszeń rzadkoskurczu związanego ze stosowaniem bimatoprostu (0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór), w przypadku których nie można było wykluczyć zależności przyczynowych. Bimatoprost należy ostrożnie stosować u pacjentów z predyspozycjami do niskiej częstości akcji serca. Kolejne przypadki obejmujące takie zdarzenia będą monitorowane i oceniane w ramach rutynowych działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p><u>Niedociśnienie</u> Odnotowano ograniczoną liczbę spontanicznych zgłoszeń niedociśnienia związanego ze stosowaniem bimatoprostu (0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór), w przypadku których nie można było wykluczyć zależności przyczynowych. Bimatoprost należy ostrożnie stosować u pacjentów z predyspozycjami do niskiego ciśnienia krwi. Kolejne przypadki obejmujące takie zdarzenia będą monitorowane i oceniane w ramach rutynowych działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>
<p>Stosowanie leku w niezatwierdzonych wskazaniach — stosowanie w kosmetyce w celu wywołania wzrostu rzęs (zastosowanie pozarejestacyjne — wzrost rzęs)</p>	<p>Bimatoprost jest często stosowany w kosmetyce w celu wywołania wzrostu rzęs pomimo tego, że w UE to wskazanie nie jest dopuszczone do stosowania. W kilku badaniach klinicznych oraz w przeglądzie potwierdzono skuteczność bimatoprostu jako środka kosmetycznego stosowanego w celu uzyskania wzrostu rzęs (Fagien S, 2010; Law SK, 2010; Yoelin S i wsp., 2010; Vila TO i wsp., 2010; Jones D, 2011; Schweiger ES i wsp., 2012; Smith S i wsp., 2012).</p> <p>Produkt Latisse™ (0,03% roztwór bimatoprostu) został dopuszczony w Stanach Zjednoczonych do stosowania w leczeniu chorych na nowotwory, którzy stracili rzęsy podczas chemio- lub radioterapii (hipotrichoza).</p>

Istotne brakujące dane

Zagrożenie	Co wiadomo
Stosowanie leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat (zastosowanie u dzieci i młodzieży)	Bimatoprost nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono dotychczas jego bezpieczeństwa i skuteczności w takiej populacji. Firma Allergan Pharmaceuticals Ireland jest sponsorem badania pt. „The assessment of the safety and efficacy of bimatoprost ophthalmic solution in paediatric patients with glaucoma” [<i>ocena bezpieczeństwa i skuteczności roztworu bimatoprostu do oczu u pacjentów pediatrycznych chorych na jaskrę</i>], które będzie prowadzone na mocy zatwierdzonego planu badania pediatrycznego (oczekiwana data zakończenia: październik 2015 r.).
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	<u>Ciąża</u> Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania bimatoprostu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną dla samic przy wysokich dawkach. Nie należy stosować bimatoprostu w trakcie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne. <u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy bimatoprost przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach wykazano wydzielanie bimatoprostu wraz z mlekiem samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka ssącego pierś. Decyzję o tym, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub terapię bimatoprestem, należy podjąć z uwzględnieniem korzyści, jakie dziecko odnosi z karmienia piersią, oraz korzyści, jakie kobieta odnosi z leczenia bimatoprestem.

W odniesieniu do bimatoprostu (0,3 mg/ml, krople do oczu, roztwór) mają zastosowanie rutynowe działania w kierunku minimalizacji ryzyka. Polegają one na dostarczaniu odpowiednich informacji dla pracowników opieki zdrowotnej poprzez druki informacyjne produktu (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta) oraz ustanowieniu statusu prawnego tego produktu jako leku wydawanego wyłącznie z przepisu lekarza.

Firma Polpharma nie planuje modyfikacji rutynowo stosowanych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa wyszczególnionych w tym dokumencie (istotne rozpoznane zagrożenia, istotne możliwe zagrożenia oraz istotne brakujące dane).

Wszystkie wyżej wymienione zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa będą oceniane na podstawie danych zamieszczonych w pierwszym raporcie PSUR i kolejnych takich raportach. Jeśli w wyniku tej oceny lub w procesie wykrywania sygnałów pojawi się jakikolwiek sygnał, zostanie wydany odpowiedni komunikat do organów rejestracyjnych wraz z uaktualnioną wersją planu zarządzania ryzykiem oraz dodatkowymi proponowanymi działaniami minimalizującymi zagrożenia.

Firma Polpharma dostosowała treść aktualnego planu zarządzania ryzykiem w związku z przewidywaną publikacją wyników planu badania pediatrycznego realizowanego przez laboratoria Allergan Pharmaceutical Ireland Laboratories (podmiot odpowiedzialny dla produktu Lumigan — produktu oryginalnego zawierającego bimatoprost), co ma nastąpić w październiku 2015 r. Nowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności bimatoprostu stosowanego u dzieci i młodzieży zostaną wprowadzone do druków informacyjnych produktu.

Firma Polpharma wdrożyła odpowiedni system zarządzania sygnałami, który zapewnia prawidłowy i skuteczny przebieg wszystkich działań związanych z tym systemem. Funkcje, zakresy odpowiedzialności

i wymagane zadania są standaryzowane i wykonywane przez doświadczony personel sprawujący nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, posiadający odpowiednią wiedzę. Systemem zarządzania sygnałami kierują zasady zarządzania jakością. System zapewniania jakości i kontroli jakości jest zgodny ze standardami systemu jakości i został już wdrożony. System ten jest stosowany w całym procesie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmującym proces zarządzania sygnałami.

VI.2.4 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Firma Polpharma oświadcza, że bimatoprost przedłożony do zatwierdzenia ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa ustalony podczas kilku lat zbierania doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu. Nie ma obiektywnych powodów, aby na tym etapie planować dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z rozpoznanymi zagrożeniami: istotnymi rozpoznanymi zagrożeniami, istotnymi możliwymi zagrożeniami oraz istotnymi brakującymi informacjami. W chwili obecnej firma Polpharma nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.5 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu firma Polpharma będzie uważnie śledzić wszystkie zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa za pomocą narzędzi dostępnych w systemie rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

POLPHARMA wnosi o pozwolenie na dopuszczenie jedynie jednego stężenia bimatoprostu: 0,3 mg/ml. Firma Polpharma nie zamierza opracowywać rozszerzenia linii dla tego produktu w zakresie dodania nowego stężenia bimatoprostu: 0,1 mg/ml kropli do oczu.

Firma Polpharma dostosuje treść aktualnego planu zarządzania ryzykiem do opublikowanych wyników Planu Badań Pediatricznych (Paediatric Investigation Plan) realizowanego przez Allergan Pharmaceutical Ireland Laboratories (podmiot odpowiedzialny dla produktu Lumigan — produktu oryginalnego zawierającego bimatoprost), których zakończenie przewiduje się w październiku 2015 r. Nowe dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności bimatoprostu stosowanego u dzieci i młodzieży zostaną wprowadzone do druków informacyjnych produktu.

Firma Polpharma nie zamierza dalej rozwijać tego produktu leczniczego w związku z czym pominięto podsumowanie planu rozwoju produktu po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.6 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem

Tabela. Główne zmiany planu zarządzania ryzykiem na przestrzeni czasu.

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
PHVDRMP-BIM-00-01-EN	2013-01-28	<p><u>Istotne rozpoznane zagrożenia:</u> Zabarwienie tęczówki Punkcikowate zapalenie rogówki Toksyczność dla rogówki związana z BAK</p> <p><u>Istotne możliwe zagrożenia:</u> Podwyższenie IOP Wysięk naczyniówkowy Astma Reaktywacja nacieków rogówki Reaktywacja wcześniej</p>	<p>Następujące zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wymienione w poprzedniej wersji planu zarządzania ryzykiem (wer. PHVDRMP-BIM-00-00-EN) nie zostały uznane za istotne i nie zostały ujęte w aktualnej wersji planu zarządzania ryzykiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wzrost rzęs - przekrwienie spojówki - świąd oka - zabarwienie tkanek wokół oczodołu / ściemnienie skóry powieki

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>wyleczonej zakaźnej choroby oka</p> <p>Choroby układu sercowo-naczyniowego (dusznica bolesna, rzadkoskurcz, niedociśnienie)</p> <p>Zastosowanie pozarejestacyjne (wzrost rzęs)</p> <p><u>Istotne brakujące dane</u></p> <p>Zastosowanie u dzieci i młodzieży</p> <p>Stosowanie w okresie ciąży i laktacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość związana z substancją czynną — bimatoprostem — lub substancjami pomocniczymi - torbielowaty obrzęk plamki żółtej - bezpieczeństwo stosowania bimatoprostu u chorych z pogorszeniem czynności oddechowej - bezpieczeństwo stosowania bimatoprostu u chorych z blokiem serca i innymi problemami ze strony układu sercowo-naczyniowego - bezpieczeństwo stosowania bimatoprostu u chorych z upośledzeniem czynności wątroby i nerek
PHVDRMP-BIM-00-02-EN	2013-06-18		<p>Wprowadzono zmiany zgodnie z projektem sprawozdania z oceny ze 120. dnia RMS datowanym na 10.06.2013:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana tabeli wniosku w module SIV pt. „Populacje niebadane w badaniach klinicznych” 2. Zmiany w „Tabelarycznym podsumowaniu rutynowych środków minimalizujących ryzyko” w części V w pozycjach dotyczących wysięku naczyniówkowego i astmy <p>Zmieniono też odpowiednią tabelę w części VI</p>