

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Xaloptic Free (latanoprost) przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia chorób

Jaskra otwartego kąta to najczęstsza postać jaskry występującej u osób dorosłych, która może prowadzić do osłabienia wzroku lub całkowitej utraty wzroku. Ten rodzaj jaskry może wykryć wyłącznie lekarz okulista na podstawie zwykłego badania okulistycznego. Do późnego wykrycia i rozpoznania jaskry otwartego kąta w dużej mierze przyczynia się brak objawów choroby. Zazwyczaj jaskra otwartego kąta postępuje powoli i nie daje objawów aż do późnego stadium zaawansowania. Kiedy pojawiają się objawy jaskry, zazwyczaj obecne są już poważne i nieodwracalne ubytki pola widzenia w jednym lub obydwu oczach (Oliver J.E. i wsp., 2002).

Według szacunkowych danych po 20 latach od rozpoznania jaskry otwartego kąta do całkowitej utraty wzroku w jednym oku dochodzi u 27% chorych, a w obydwu oczach u 9% chorych przede wszystkim rasy białej (Hattenhauer M.G. i wsp., 1998). Określono częstość występowania przypadków konwersji nadciśnienia ocznego do jaskry otwartego kąta oraz wpływ leczenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego (obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej) na rozwój jaskry otwartego kąta. Po 60 miesiącach obserwacji kontrolnej konwersję nadciśnienia ocznego do jaskry otwartego kąta stwierdzono u 4,4% osób w grupie leczonej i u 9,5% osób w grupie nieleczonej. Zatem zabezpieczający wpływ leczenia wynosił 54%. Jednak w tym czasie u ponad 90% osób nieleczonych nie wykazano zmian w polu widzenia ani na tarczy nerwu wzrokowego odpowiadających jaskrze otwartego kąta. W przypadku zignorowania czynników ryzyka, aby zapobiec rozwojowi jaskry u jednego pacjenta z nadciśnieniem ocznym należałoby niepotrzebnie zastosować leczenie u 19 osób. Do wyjściowych czynników związanych z konwersją nadciśnienia ocznego do jaskry otwartego kąta zalicza się zaawansowany wiek, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, mniejszą niż średnia dla badania grubość rogówki w części centralnej, zwiększenie stosunku średnicy zagłębienia do średnicy tarczy nerwu wzrokowego (ang. cup-to-disc-ratio, CDR) oraz zwiększenie średniego progu odchylenia czułości siatkówki (ang. pattern standard deviation, PSD) w badaniu pola widzenia (Gordon M.O. i wsp., 2002; Kass M.A. i wsp., 2002).

Ciśnienie wewnątrzgałkowe ma silny bezpośredni związek z rozpowszechnieniem i długoterminowym ryzykiem rozwoju jaskry. U osób z ciśnieniem wewnątrzgałkowym przekraczającym 21 mmHg ryzyko rozwoju jaskry jest 16-krotnie wyższe niż u osób z ciśnieniem wewnątrzgałkowym niższym niż 16 mmHg. W długotrwałych badaniach wykazano, że u znacznego odsetka osób z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (>21 mmHg) jaskra nie rozwinię się, chociaż u wielu osób z jaskrą ciśnienie wewnątrzgałkowe mieści się w zakresie statystycznych wartości prawidłowych (Fingeret M. i wsp., 2010).

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe powoduje uszkodzenie głowy nerwu wzrokowego na skutek mechanicznych zmian blaszki sitowej twardówki lub zaburzeń czynności naczyń krwionośnych i wynikającego z nich niedokrwienia. Zaproponowano kilka mechanizmów leżących u podłoża wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego, przy czym większość z nich ma związek z utrudnieniem odpływu cieczy wodnistej.

Do zmian strukturalnych zalicza się:

- zatkanie beleczkowania obcym materiałem (np. glikozaminoglikany, pigment, krwinki czerwone)
- ubytek komórek śródbłonka siateczki beleczkowania (powodujący zlanie się beleczek)
- utratę właściwości fagocytarnych komórek śródbłonka siateczki beleczkowania
- zanik wakuol olbrzymich w komórkach śródbłonka wyścielającego kanał Schlemma
- zmniejszenie rozmiarów i gęstości otworów w ścianie kanału Schlemma.

Obecnie wszystkie strategie leczenia jaskry otwartego kąta mają na celu obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Zazwyczaj leczenie zaczyna się od podania leków miejscowych lub doustnych. Jednak w miarę postępowania uszkodzeń można rozważyć trabekuloplastykę jako formę leczenia uzupełniającego, a następnie klasyczną operację jaskry metodą trabekulektomi lub z wszczepieniem implantu drenującego.

Jaskra występuje u 67 milionów osób na całym świecie, w tym u 25 milionów osób w Europie. Szacuje się, że jaskrę rozpoznano u 12,3% osób na świecie i 21,8% osób dorosłych w Europie (w tym u 18% w wieku powyżej 50 lat).

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jaskra jest drugą z kolei wiodącą przyczyną utraty wzroku na świecie. Jaskra odpowiedzialna jest za 5,2 miliona przypadków całkowitej utraty wzroku (15% przypadków utraty wzroku na całym świecie).

Do roku 2010 jaskra otwartego kąta i jaskra zamkniętego kąta rozwinie się u 60,5 miliona osób, a do roku 2020 liczba ta zwiększy się do 79,6 miliona (Quigley H.A. i Broman A.T., 2006).

Jaskra jest drugą z kolei najczęstszą (20,5%) przyczyną ślepoty w Europie (Prokofyeva E. i Zrenner E., 2012).

VI.2.2 Streszczenie korzyści wynikających z leczenia

Celem leczenia każdej postaci jaskry jest obniżenie ciśnienia w chorym oku, czyli ciśnienia wewnątrzgałkowego. W jaskrze otwartego kąta zazwyczaj stosuje się leki w formie kropli do oczu. Dostępnych jest kilka różnych rodzajów kropli do oczu:

Leki stosowane w jaskrze (Merck Manual for Health Care Professional – Merck&Co 2011):

Analogi prostaglandyn

Analogi prostaglandyn zwiększają przepływ płynu (cieczy wodnistej) w oku i w ten sposób przyczyniają się do obniżenia ciśnienia w gałce ocznej (ciśnienia wewnątrzgałkowego). Te krople do oczu stosuje się zwykle raz na dobę. Prostaglandyny są lekami pierwszego rzutu i uważa się je za tak zwany „złoty standard” w leczeniu jaskry (Dalton M., 2010). Niektóre analogi prostaglandyn stosowane w leczeniu jaskry, takie jak bimatoprost, latanoprost, tafluprost, trawoprost, mają podobny mechanizm działania. Wszystkie 3 rodzaje leków obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe, nie wpływając istotnie na tempo wytwarzania cieczy wodnistej. Wszystkie leki poprawiają odpływ cieczy wodnistej - albo w mechanizmie ciśnieniowo-zależnym (przypuszczalnie przez beleczkowanie), albo w mechanizmie niezależnym od ciśnienia (drogą naczyniówkowo-twardówkową) (Lim K.S. i wsp., 2008).

Antagoniści receptorów beta-adrenergicznych (beta-blokery)

Sądzi się, że antagoniści receptorów beta-adrenergicznych obniżają ciśnienie wewnątrzgałkowe, hamując wytwarzanie cieczy wodnistej w gałce ocznej. Stosuje się je raz lub dwa razy na dobę. Niektóre leki z tej grupy stosowane w leczeniu jaskry to: betaksolol, lewobunolol, timolol, karteolol, metipranolol.

Inhibitory anhidrazy węglanowej

Leki te zmniejszają ilość cieczy wodnistej wytwarzanej w gałce ocznej, w wyniku czego dochodzi do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. Krople stosuje się dwa lub trzy razy na dobę. Niektóre inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane w leczeniu jaskry to: brynzolamid, dorzolamid.

Sympatykomimetyki

Leki te hamują tempo wytwarzania cieczy wodnistej i poprawiają odpływ cieczy wodnistej z gałki ocznej. Krople stosuje się dwa razy na dobę. Niektóre sympatykomimetyki stosowane w leczeniu jaskry to: apraklonidyna, brymonidyna, epinefryna (adrenalina) i dipiwefryna.

Jeśli krople do oczu nie łagodzą objawów ocznych, można zalecić pozafarmakologiczne metody leczenia, takie jak laseroterapia lub leczenie chirurgiczne.

Leczenie zabiegowe stosuje się w różnych postaciach jaskry otwartego kąta (Sardegna J. i wsp., 2002):

Laseroterapia

Laseroterapia, w której wykorzystuje się wysokoenergetyczne promieniowanie świetlne, może być stosowana w celu udrożnienia zablokowanej siateczki beleczkowania (drogi odpływu) w gałce ocznej. Taki zabieg nazywa się trabekuloplastyką laserową. Promienie laserowe przechodzą przez soczewkę i wytwarzają niewielkie otwory w siateczce beleczkowania. To umożliwia odpływ większej ilości płynu z gałki ocznej i obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Metodą alternatywną wobec trabekuloplastyki laserowej jest cyklofotokoagulacja laserem diodowym. Zabieg ten polega na zniszczeniu części tkanki, w której wytwarzana jest ciecz wodnista w gałce ocznej. Prowadzi to do zmniejszenia produkcji cieczy wodnistej i w konsekwencji do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Leczenie chirurgiczne

Najczęściej wykonywaną operacją w leczeniu jaskry jest trabekulektomia. Operacja polega na usunięciu części beleczkowania w celu umożliwienia przepływu cieczy przez system drenujący gałki ocznej. Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu miejscowym (podczas operacji pacjent jest w pełni świadomy) lub w znieczuleniu ogólnym (pacjent jest nieprzytomny).

Do innych zabiegów chirurgicznych zalicza się:

- wiskokanalostomię: operacja polega na usunięciu fragmentu twardówki (białej zewnętrznej części gałki ocznej) i umożliwieniu w ten sposób odpływu płynu z gałki ocznej do innych części organizmu;
- głęboką sklerektomię: podczas operacji do gałki ocznej wszczepia się niewielkie urządzenie poszerzające przestrzeń beleczkowania;
- wszczepienie zastawki filtrującej ciecz wodnistą: operacja polega na umieszczeniu w gałce ocznej specjalnej rurki poprawiającej odpływ cieczy z gałki ocznej.

Roztwór latanoprostu (0,005%) to nowoczesne krople do oczu, powodujące zazwyczaj tylko niewielkie objawy niepożądane. Lek jest wygodny dla pacjentów (stosuje się go tylko raz na dobę) i skutecznie obniża wysokie ciśnienie w gałce ocznej, które jest przyczyną jaskry. Latanoprost może być stosowany w monoterapii lub w uzupełnieniu do antagonistów receptorów beta-adrenergicznych (beta-blokerów) (Santos H.D. i wsp., 2009; Varma R. i wsp., 2010).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
Przekrwienie powierzchownych naczyń krwionośnych spojówki (<i>przekrwienie spojówki</i>)	Według dostępnych danych, u pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą przekrwienie spojówki występuje rzadziej w przypadku stosowania latanoprostu niż podczas leczenia trawoprostem i bimatoprostem (Honrubia F. i wsp., 2009). Ten objaw jest bardzo częsty - występuje \geq u 1 na 10 leczonych pacjentów.	Krótki czas leczenia pozwala zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu twierdzi, że w treści Charakterystyki produktu

Ryzyko	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
		<p>leczniczego znajduje się odpowiednia informacja na temat tego ryzyka. Nie są konieczne żadne inne środki zapobiegawcze.</p>
<p>Zmiany rzęs i włosów meszkowych (pierwotnych)</p>	<p>Podobnie jak inne analogi prostaglandyn, latanoprost może spowodować istotny wzrost gęstości włosów (włosów ostatecznych i meszkowych) (Jones D., 2011, Blume-Peytavi U. i wsp., 2012).</p> <p>Ten objaw jest bardzo częsty - występuje \geq u 1 na 10 leczonych pacjentów.</p>	<p>Krótki czas leczenia pozwala zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu twierdzi, że w treści Charakterystyki produktu leczniczego znajduje się odpowiednia informacja na temat tego ryzyka. Nie są konieczne żadne inne środki zapobiegawcze.</p>
<p>Przebarwienie skóry wokół oczodołu</p>	<p>Odnotowano przypadki występowania przebarwienia skóry wokół oczodołu. Większość doniesień dotyczyło pacjentów z Japonii. Dotychczasowe doświadczenia wskazują na to, że przebarwienie skóry wokół oczodołu nie jest zjawiskiem trwałym i w niektórych przypadkach ustępowało mimo kontynuacji leczenia latanoprestem.</p> <p>Ten objaw jest rzadki - występuje z częstością wynoszącą od \geq 1 na 10 000 leczonych pacjentów do 1 na 1000 pacjentów.</p>	<p>Krótki czas leczenia pozwala zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu twierdzi, że w treści Charakterystyki produktu leczniczego znajduje się odpowiednia informacja na temat tego ryzyka. Nie są konieczne żadne inne środki zapobiegawcze.</p>
<p>Możliwość zmiany barwy tęczówki na ciemniejszą (pigmentacja tęczówki)</p>	<p>Podobnie jak inne analogi prostaglandyn, latanoprost może spowodować pigmentację tęczówki. Z czasem tęczówka może stać się ciemniejsza. Zmiany te mogą być trwałe. Tego typu zmiana może być bardziej widoczna, jeśli lek podaje się tylko do jednego oka (Chou S.Y. i wsp., 2005).</p> <p>Ten objaw jest bardzo częsty - występuje</p>	<p>Krótki czas leczenia pozwala zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia tego działania niepożądanego.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu twierdzi, że w treści</p>

Ryzyko	Znane informacje	Możliwość zapobiegania
	u \geq 1 na 10 leczonych pacjentów.	Charakterystyki produktu leczniczego znajduje się odpowiednia informacja na temat tego ryzyka. Nie są konieczne żadne inne środki zapobiegawcze.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Znane informacje
Płyn i osady białkowe gromadzą się na powierzchni lub pod powierzchnią płamki żółtej (centralna strefa siatkówki) i powodują jej pogrubienie oraz obrzęk. <i>(torbielowaty obrzęk płamki)</i>	Obrzęk płamki zgłaszano rzadko podczas leczenia latanoprostem. Doniesienia dotyczyły głównie pacjentów bezsoczewkowych, osób z wszczepioną sztuczną soczewką wewnątrzgałkową i uszkodzoną (rozerwaną) tylną torebką soczewki lub z soczewkami wszczepionymi do komory przedniej, albo pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju torbielowatego obrzęku płamki (takimi jak retinopatia cukrzycowa i niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Nie można wykluczyć istnienia związku między stosowaniem latanoprostu a obrzękiem płamki o niewyjaśnionej etiologii (Brasil O.F. i wsp., 2010).
Pogorszenie objawów astmy	Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą jest ograniczone, ale w badaniach przeprowadzonych u niewielkiej grupy osób z umiarkowaną ciężką astmą leczonych steroidami i lekami niesteroidowymi nie wykazano, by latanoprost wpływał na czynność płuc. Chociaż doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą jest ograniczone, w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zaostrzenia astmy i/lub duszności. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób chorych na astmę, dopóki doświadczenie z tym związane będzie wystarczające.
Nowotwory złośliwe rozwijające się z melanocytów znajdujących się w naskórku lub w tkankach oka. <i>(czerniak skóry i gałki ocznej)</i>	Zmiany koloru tęczówki powstałe w związku z leczeniem latanoprostem mogą mieć postać rozlanych, jednolitych, aksamitnych ciemnobrązowych plam naśladujących rozlanego czerniaka tęczówki (Tasai J.C. i wsp., 2001). Wyniki niektórych przeprowadzonych ostatnio badań wskazują na to, że obecnie brak jest dowodów przemawiających za istnieniem związku między stosowaniem latanoprostu a rozwojem czerniaka skóry lub gałki ocznej (Tressler C.S. i wsp., 2011).

Brakujące informacje

Ryzyko	Znane informacje
Tolerancja ze strony narządu wzroku u dzieci i młodzieży	Dotychczas nie określono miejscowej tolerancji leku w narządzie wzroku u dzieci.
Długoterminowe bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży	Dotychczas nie określono długoterminowego bezpieczeństwa leczenia u dzieci.
Substancje (zazwyczaj inne leki) wpływające na aktywność leku <i>(interakcje u dzieci i młodzieży)</i>	Dotychczas nie określono interakcji u dzieci.
Ograniczone doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą	Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą jest ograniczone, ale w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zaostrzenia astmy i/lub duszności. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób chorych na astmę, dopóki doświadczenie z tym związane będzie wystarczające.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Firmy Polpharma i Medana twierdzą, że profil bezpieczeństwa latanoprostu został dobrze poznany i ugruntowany w ciągu kilku lat stosowania leku po dopuszczeniu do obrotu. Obecnie nie planowane są żadne dodatkowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami (ang. Important Identified Risks). Firmy Polpharma i Medana w tej chwili nie proponują ani nie planują żadnych dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Firmy Polpharma i Medana będą nadal monitorować wszelkie zagrożenia bezpieczeństwa, korzystając z narzędzi dostępnych w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych zawierających latanoprost.

VI.2.7 Podsumowanie zmian dokonanych w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagrożenia bezpieczeństwa	Uwagi
PHVDRMP-123-00-00-EN	16.04.2012 r.	<u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją czynną</u> nadmierna pigmentacja tęczówki, torbielowaty obrzęk płamki, opryszczkowe zapalenie rogówki, nadmierna pigmentacja tęczówki, nadmierne owłosienie i/lub nadmierna pigmentacja powiek.	Brak uwag.

Wersja	Data	Zagrożenia bezpieczeństwa	Uwagi
		<p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>Brak propozycji.</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Brak danych długoterminowych dotyczących stosowania latanoprostu u dzieci i młodzieży,</p> <p>Ograniczona ilość danych dotyczących stosowania latanoprostu u dzieci w wieku poniżej 1 roku,</p> <p>Brak dostępnych danych dotyczących stosowania latanoprostu u niemowląt urodzonych przedwcześnie,</p> <p>Brak danych dotyczących interakcji z innymi lekami u dzieci i młodzieży,</p> <p>Nieokreślone bezpieczeństwo stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży,</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania latanoprostu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby,</p> <p>Ograniczone doświadczenie związane ze stosowaniem latanoprostu u pacjentów z astmą,</p> <p>Ograniczone doświadczenie związane ze stosowaniem latanoprostu w przewlekłej jaskrze zamkniętego kąta, jaskrze otwartego kąta u pacjentów z wszczepioną sztuczną soczewką wewnątrzgałkową oraz w jaskrze barwnikowej.</p>	
PHVDRMP-123-00-01-EN	12.04.2013 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją czynną</u></p> <p>przekrwienie spojówki,</p> <p>zmiany rzęs i włosów meszkowych (pierwotnych),</p> <p>przebarwienie skóry wokół oczodołu,</p> <p>nadmierna pigmentacja tęczówki,</p> <p>toksyczne uszkodzenie rogówki związane ze stosowaniem chlorku benzalkonium (BAK)</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>torbielowaty obrzęk plamki,</p> <p>astma i zaostrzenie astmy,</p>	<p>Zagrożenia bezpieczeństwa wymienione w poprzedniej wersji Planu zarządzania ryzykiem zostały zmienione w celu dostosowania do informacji dotyczących bezpieczeństwa przedstawionych w Planie zarządzania ryzykiem dla produktu referencyjnego latanoprostu Xalatan, krople do oczu, roztwór o stężeniu wagowo-objętościowym 0,005% (Pfizer Ltd),</p>

Wersja	Data	Zagrożenia bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>czerniak skóry i gałki ocznej,</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>tolerancja ze strony narządu wzroku u dzieci i młodzieży,</p> <p>długoterminowe bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży,</p> <p>interakcje u dzieci i młodzieży,</p> <p>ograniczone doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą.</p>	<p>opublikowanym w Raporcie z oceny produktu Xalatan i nazw powiązanych Europejskiej Agencji Leków (EMA) (EMA/531707/2010, 2010-10-15).</p> <p>Niniejszy Plan zarządzania ryzykiem został sporządzony do wniosku zgodnie z artykułem 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE (odtwórczy produkt leczniczy).</p>
PHVDRMP-123-99-02-EN	01.04.2014 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją czynną</u></p> <p>przekrwienie spojówki,</p> <p>zmiany rzęs i włosów meszkowych (pierwotnych),</p> <p>przebarwienie skóry wokół oczodołu,</p> <p>nadmierna pigmentacja tęczówki.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>torbielowaty obrzęk płamki,</p> <p>astma i zaostrzenie astmy,</p> <p>czerniak skóry i gałki ocznej,</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>tolerancja ze strony narządu wzroku u dzieci i młodzieży,</p> <p>długoterminowe bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży,</p> <p>interakcje u dzieci i młodzieży,</p> <p>ograniczone doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą.</p>	<p>Niniejszy Plan zarządzania ryzykiem został sporządzony do wniosku zgodnie z artykułem 10 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE (hybrydowy produkt leczniczy).</p>
PHVDRMP-123-99-03-EN	07.08.2014 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją czynną</u></p> <p>przekrwienie spojówki,</p> <p>zmiany rzęs i włosów meszkowych (pierwotnych),</p> <p>przebarwienie skóry wokół oczodołu,</p> <p>nadmierna pigmentacja tęczówki.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>torbielowaty obrzęk płamki,</p> <p>pogorszenie astmy,</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem PHVDRMP-123-99-03-EN realizuje uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie z oceny w okresie 70 dni przygotowanym przez państwo referencyjne zgodnie z procedurą dopuszczenia do obrotu NL/H/3193/001/DC.</p> <p>Zgodnie z uwagami</p>

Wersja	Data	Zagrożenia bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>czerniak skóry i gałki ocznej,</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>tolerancja ze strony narządu wzroku u dzieci i młodzieży,</p> <p>długoterminowe bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży,</p> <p>interakcje u dzieci i młodzieży,</p> <p>ograniczone doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą.</p>	<p>państwa referencyjnego zaktualizowano treść następujących ustępów: SIV, SVII (4.1 i 4.2), SVII.5, III.4 oraz III.5.</p> <p>Poza tym, określenie „astma i zaostrzenie astmy” zmieniono na „pogorszenie astmy”. Dodatkowo, z części dotyczącej brakujących informacji usunięto słowo „istotne”.</p>
PHVDRMP-123-99-04-EN	13.10.2014 r.	<p><u>Istotne zidentyfikowane zagrożenia związane z substancją czynną</u></p> <p>przekrwienie spojówki,</p> <p>zmiany rzęs i włosów meszkowych (pierwotnych),</p> <p>przebarwienie skóry wokół oczodołu,</p> <p>nadmierna pigmentacja tęczówki.</p> <p><u>Istotne potencjalne zagrożenia</u></p> <p>torbielowaty obrzęk plamki,</p> <p>pogorszenie astmy,</p> <p>czerniak skóry i gałki ocznej,</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>tolerancja ze strony narządu wzroku u dzieci i młodzieży,</p> <p>długoterminowe bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży,</p> <p>interakcje u dzieci i młodzieży,</p> <p>ograniczone doświadczenie związane z leczeniem pacjentów z astmą.</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem PHVDRMP-123-99-04-EN realizuje zmiany wprowadzone w treści Charakterystyki produktu leczniczego i Ulotki dołączonej do opakowania.</p>