

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego ApoTilaprox, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ocena rozpowszechnienia jaskry na podstawie badań dotyczących tylko obszaru Stanów Zjednoczonych prowadzi do następujących sugestii: jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej utraty wzroku, drugą po zwyrodnieniu plamki; możliwe, że jedynie połowa osób z jaskrą jest świadoma swojej choroby; u ponad 2,25 miliona Amerykanów w wieku 40 lat i więcej występuje jaskra pierwotna otwartego kąta przesączania (*primary open-angle glaucoma* - POAG).

W grupie ryzyka wystąpienia jaskry w populacji rasy białej można spodziewać się utraty pola widzenia u około 3% pacjentów po 10 latach rozwoju choroby bez leczenia. Ryzyko zwiększa się wraz z wiekiem i wartością ciśnienia wewnątrzgałkowego (*Intra Ocular Pressure* - IOP).

W Stanach Zjednoczonych 3-6 milionów osób, w tym 4-10% populacji w wieku powyżej 40 lat, aktualnie nie ma objawów uszkodzeń jaskrowych wykrywalnych za pomocą obecnie stosowanych badań diagnostycznych, jednak znajduje się w grupie ryzyka z powodu IOP o wartości 21 mm Hg lub większej. Każdego roku w okresie 5-10 lat u około 0,5-1% osób ze zwiększonym IOP wystąpi jaskra. Obecnie ryzyko jej wystąpienia można zmniejszyć do mniej niż 1% rocznie, z uwagi na znaczące udoskonalenie oftalmoskopowej i perymetrycznej metody wykrywania uszkodzeń jaskrowych.

Jaskra jest drugą wiodącą przyczyną utraty wzroku na świecie (drugą po zaćmie, chorobie odwracalnej). U ponad 3 milionów osób na świecie występuje utrata wzroku obuoczna spowodowana przez POAG, a u ponad 2 milionów każdego roku wystąpi POAG.

W kilku badaniach przeprowadzonych w okresie 5 lat wykazano, że odsetek nowych przypadków wystąpienia uszkodzeń jaskrowych u pacjentów, u których wcześniej nie występowała ta choroba wyniósł 2,6-3% w przypadku IOP wynoszącego 21-25 mm Hg, 12-26% w przypadku IOP wynoszącego 26-30 mm Hg i około 42% dla wartości większych niż 30 mm Hg.

W badaniu *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) wykazano, że u pacjentów z IOP o wartościach 24-31 mm Hg i bez klinicznych objawów jaskry, średnie ryzyko rozwoju jaskry w okresie 5 lat wynosi 10% i zmniejsza się o połowę w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie profilaktyczne w celu zmniejszenia IOP. W przypadku pachymetrii (pomiarów centralnej grubości rogówki – *central corneal thickness* CCT) wyróżnia się wyraźne podgrupy większego i mniejszego ryzyka.

Badanie *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS). Odsetek pacjentów, u których podczas tego badania wystąpiła jaskra, podzielono według wartości początkowych ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) i centralnej grubości rogówki (CCT).

U niektórych pacjentów pierwszym objawem choroby związanej ze zwiększonym IOP może być wystąpienie nagłej utraty widzenia w związku z zamknięciem żyły środkowej siatkówki (*central retinal vein occlusion* - CRVO) – drugiego najczęstszego czynnika ryzyka wystąpienia CRVO po układowym nadciśnieniu tętniczym.

Częstość występowania POAG jest około 3-4 razy większa u rasy czarnej niż rasy kaukaskiej; ponadto ryzyko uszkodzenia tarczy nerwu wzrokowego jest do 6 razy większe u rasy czarnej niż rasy kaukaskiej. Większe wartości stosunku zagłębienia do tarczy są częstsze u rasy czarnej niż u rasy białej.

Jaskra jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku u osób pochodzenia afrykańskiego. Wykazują one większe ryzyko wystąpienia jaskry we wczesnym okresie życia i mają większą tendencję do bardziej agresywnego przebiegu choroby. Doniesienia wskazują również na różnice w częstości występowania w zależności od płci. Chociaż w niektórych badaniach z kontrolą wieku wykazano istotnie większe

średnie wartości IOP u kobiet niż u mężczyzn, w innych nie wykazano takiej zależności, a w niektórych badaniach odnotowano nawet częstsze występowanie jaskry u mężczyzn. Wiek powyżej 40 lat jest czynnikiem ryzyka wystąpienia POAG, przy czym do 15% zachorowań przypada na osoby w siódmej dekadzie życia.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Większość grup leków stosowanych w leczeniu POAG obejmuje: agonistów receptorów alfa-adrenergicznych, beta-adrenolityki, inhibitory anhidrazy węglanowej, leki zwężające źrenicę i analogi prostaglandyn.

Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia zanim spowoduje ono postępującą utratę widzenia.

Rozważając sposób leczenia należy odpowiedzieć na kilka pytań, w tym: Czy zwiększenie ciśnienia jest znaczne? Czy u pacjenta nieleczzonego nastąpi utrata wzroku? Czy korzyść leczenia przewyższa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych?

Leczenie jest szczególnie zalecane, gdy obserwuje się objawy uszkodzenia odpowiadające neuropatii jaskrowej nerwu wzrokowego (np. wylew do tarczy nerwu wzrokowego, widoczne uszkodzenia warstwy włókien nerwowych, poszerzenie lub pionowa owalizacja zagłębienia, asymetryczne poszerzenie zagłębienia, szczególnie jeśli stosunek zagłębienia do tarczy jest większy niż 0,7).

VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu zawierającego latanoprost + tymolol u dzieci i młodzieży.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Wzmożona pigmentacja tęczówki	Latanoprost może stopniowo zmieniać kolor oczu poprzez zwiększenie ilości brązowego pigmentu w tęczówce. Podobnie jak w przypadku stosowania innych produktów zawierających latanoprost u 16-20% wszystkich pacjentów leczonych kroplami do oczu zawierającymi latanoprost + tymolol przez okres do roku, występowało zwiększenie pigmentacji tęczówki. Zmiana koloru tęczówki jest bardzo powolna i przez wiele miesięcy, a nawet lat może pozostawać niezauważona. Nie wiąże się ona z żadnymi objawami niepożądanymi lub zmianami patologicznymi. Po zaprzestaniu leczenia nie obserwuje się dalszego zwiększania brązowego pigmentu w tęczówce, ale zmiana jej zabarwienia, która nastąpiła w trakcie	Ponieważ to działanie niepożądane może wystąpić u około 20% pacjentów i może być zauważalne dopiero po wielu miesiącach lub latach leczenia, wystąpienie tego działania jest trudne do przewidzenia i przeciwdziałania mu.

	leczenia może być trwała.	
Powierzchniowe punktowe zapalenie rogówki	Stwierdzono, że chlorek benzalkoniowy może powodować punktową keratopatię i (lub) toksyczną wrzodziejącą keratopatię, podrażnienie oka oraz odbarwienie miękkich soczewek kontaktowych.	Zaleca się ścisłą obserwację podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu ApoTilaprox u pacjentów z zespołem suchego oka lub z uszkodzeniem rogówki. Benzalkoniowy chlorek może być wchłaniany przez soczewki kontaktowe, z tego względu soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zastosowaniem produktu ApoTilaprox i włożyć je ponownie nie wcześniej niż 15 minut po jego zakropieniu.
Toksyczne działanie benzalkoniowego chlorku na rogówkę	Stwierdzono, że chlorek benzalkoniowy działa toksycznie na rogówkę.	Należy zachować ostrożność podczas częstego lub długotrwałego stosowania produktu ApoTilaprox u pacjentów z zespołem suchego oka lub uszkodzeniem rogówki.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)	
Ogólnoustrojowe działanie beta-adrenolityczne (zmniejszenie siły i częstości skurczów serca, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli, hipoglikemia).	Istnieje możliwość działania addytywnego powodującego niedociśnienie i (lub) znaczną bradykardię podczas jednoczesnego stosowania roztworów leków beta-adrenolitycznych podawanych miejscowo do oczu i doustnych leków z grupy antagonistów kanału wapniowego, leków beta-adrenolitycznych, leków przeciwwarytmicznych (w tym amiodaronu), glikozydów naporstnicy, parasympatykomimetyków lub guanetydyny.	Należy obserwować, czy u pacjentów z chorobami serca i naczyń nie występują objawy pogorszenia tych schorzeń lub działania niepożądane.
Wysiękowe odwarstwienie naczyniówki	W wyniku stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (np. tymolol, acetazolamid) obserwowano odwarstwianie naczyniówki po zabiegach filtracji.	Ścisła obserwacja wszelkich charakterystycznych objawów przedmiotowych i podmiotowych może zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego zaburzenia działania niepożądanego.
Nawrót przebytych zmian naciekowych rogówki/ Nawrót	Odnotowano występowanie opryszczkowego zapalenia	

przebytego zakażenia oczu	rogówki.	
Zastosowanie poza wskazaniami	Produkt zawierający latanoprost + tymolol może być stosowany w celach kosmetycznych, ponieważ stymuluje wzrost rzęs.	

Istotne brakujące dane

Zagrożenie	Co wiadomo	
Narażenie w czasie ciąży i karmienia piersią	<p>Tymolol: Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tymololu u kobiet w ciąży. Nie należy stosować tymololu w czasie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Badania epidemiologiczne nie wykazały powstawania wad rozwojowych, jednak wykazano ryzyko opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego w okresie doustnego podawania leków blokujących receptory beta-adrenergiczne. Dodatkowo, obserwowano objawy przedmiotowe i podmiotowe blokady beta-adrenergicznej (np. bradykardię, niedociśnienie tętnicze, niewydolność oddechową) u noworodków, jeśli lek blokujący receptory beta-adrenergiczne stosowany był przed porodem.</p> <p>Latanoprost: Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania latanoprostu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane.</p>	<p>Nie należy stosować produktu w czasie ciąży i karmienia piersią.</p> <p>Jeśli produkt ApoTilaprox stosowany jest przed porodem, należy maksymalnie zmniejszyć wchłanianie ogólne, patrz punkt 4.2 ChPL.</p> <p>Jeśli produkt ApoTilaprox stosowany jest przed porodem, należy uważnie obserwować noworodki przez kilka pierwszych dni życia.</p>
Narażenie pacjentów pediatrycznych	Produktu zawierającego latanoprost + tymolol nie należy stosować u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono skuteczności i bezpieczeństwa łącznego podawania.	

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

Nie dotyczy

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszą wersją planu zarządzania ryzykiem (RMP).