

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Demezon przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zapalenie błony naczyniowej oka, zwane także zapaleniem tęczówki (ponieważ dotyczy ono zazwyczaj barwnej części oka) jest najczęściej występującą postacią zapalenia w obrębie oczu oraz najczęstszą przyczyną bolesnych, zaczerwienionych oczu. Zapalenie błony naczyniowej oka przebiega z obrzękiem i podrażnieniem błony naczyniowej oka – środkowej części oka. Dokładna patofizjologia nie jest znana, ale jego przyczyną mogą być zarówno pewne choroby w obrębie oczu jak i ogólnoustrojowe (systemowe) choroby. Najczęściej występującą postacią zapalenia błony naczyniowej jest zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka – obejmuje ono przednią część oka. Większość przypadków zapalenia błony naczyniowej przedniego odcinka oka ustępuje w ciągu kilku dni do kilku tygodni przy odpowiednim leczeniu, ale często występują nawroty (1). Szacowana roczna zachorowalność wynosi od około 12 przypadków w Stanach Zjednoczonych do 23 przypadków na 100 000 osób w Finlandii. Przyczyną zwiększonej zachorowalności jest fakt, że pewne choroby występują częściej w niektórych populacjach. Na przykład zapalenie błony naczyniowej oka występuje zazwyczaj u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a stwardnienie rozsiane występuje przeważnie u osób rasy kaukaskiej. Dlatego częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka u osób rasy kaukaskiej jest zwiększona (2).

Operacja zaćmy wywołuje stan zapalny w obrębie oka. Zapalenie pooperacyjne może być związane z wcześniejszymi zmianami bariery krwi-ciecz wodnista, sprzętem chirurgicznym i techniką operacyjną, wielkością nacięcia, typem soczewki wewnątrz gałki ocznej oraz stopniem zabarwienia tęczówki. Na ogół stan zapalny po operacji jest łagodny i poddaje się kontroli. W niektórych przypadkach stan zapalny może być powikłany utrzymującą się reakcją zapalną, co może powodować trwałe następstwa. Miejscowo stosowane kortykosteroidy są najczęściej stosowanymi lekami przeciwzapalnymi podawanymi po operacji zaćmy (3, 4, 5).

Częstość występowania alergicznego zapalenia spojówek nie została ustalona. Szacunkowe dane wskazują, że alergie w obrębie oczu dotyczą 15% do 20% populacji na całym świecie, ale większość badań epidemiologicznych dotyczy objawów alergicznych w obrębie nosa i oczu i nie są specyficzne dla alergicznego zapalenia spojówek (6).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Kontrolowane badania kliniczne wykazały, że krople do oczu zawierające deksametazon lub jego pochodne w stężeniu 0,1% mają wyraźnie silniejsze działanie przeciwzapalne w porównaniu z placebo. Badania kontrolowane substancją czynną wykazały, że krople do oczu zawierające deksametazonu sodu fosforan zapewniają większe lub podobne działanie przeciwzapalne w porównaniu z miejscowo stosowanymi diklofenakiem i indometacyną.

- **Niezakaźne choroby zapalne spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka**

Krople do oczu zawierające deksametazon lub jego pochodne w stężeniu 0,1% były dokładnie przebadane w leczeniu różnych niezakaźnych chorób zapalnych oczu.

Badania kontrolowane substancją czynną potwierdziły, że roztwory zawierające deksametazon lub jego pochodne w stężeniu 0,1% podawane miejscowo do oka są skuteczne w leczeniu ciężkich reakcji zapalnych w obrębie spojówki, rogówki i przedniego odcinka oka.

- **Alergie**

Skuteczność produktów zawierających deksametazon lub jego pochodne w leczeniu pojedynczych reakcji alergicznych w obrębie przedniego odcinka oka jest poparta wcześniejszymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi, kilkoma opisami przypadków i przeglądami. Brak aktualnych kontrolowanych badań klinicznych jest zrozumiałe, gdyż użyteczność deksametazonu w tych przypadkach jest ogólnie uznawana. Ponadto ostre reakcje alergiczne w obrębie oczu występują w pojedynczych przypadkach i wymagają natychmiastowego i skutecznego leczenia, co nie zapewnia odpowiednich warunków dla planowanych badań klinicznych.

Roztwory zawierające deksametazon lub jego pochodne w stężeniu 1 mg/ml podawane miejscowo do oka są skuteczne w leczeniu chorób alergicznych oczu. Zostało to wykazane w kontrolowanym badaniu, kilku opisach przypadków oraz przeglądach.

- **Podrażnienie, oparzenia termiczne i chemiczne**

Dostępne są obszernie dowody kliniczne uzasadniające stosowanie deksametazonu lub jego pochodnych w stężeniu 0,1% w zapobieganiu i leczeniu stanów zapalnych spowodowanych przez czynniki drażniące, w tym operacje oczu. Zostało to potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych, w których oceniano objawy kliniczne, a także parametry zastępcze.

Z drugiej strony, bezpośrednie dowody kliniczne na temat skuteczności stosowania do oczu deksametazonu w stężeniu 1 mg/ml w przypadku oparzeń termicznych i chemicznych nie zostały wykazane, chociaż sugeruje się jego skuteczność w przypadku oparzeń chemicznych.

Kontrolowane badania kliniczne i inne dane kliniczne potwierdzają, że roztwory zawierające deksametazon lub jego pochodne w stężeniu 0,1% podawane miejscowo do oka są skuteczne w zapobieganiu i leczeniu zapalenia spojówek, rogówki oraz przedniego odcinka oka wywołanych przez różnego rodzaju czynniki drażniące, np. mechaniczne (w tym chirurgiczne) i prawdopodobnie chemiczne.

VI.2.3 *Niewiadome związane z korzyściami z leczenia*

Bezpieczeństwo podczas ciąży i karmienia piersią

Brak wystarczającej wiedzy na temat stosowania kropli do oczu zawierających deksametazonu sodu fosforan w okresie ciąży i karmienia piersią. W trakcie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, krople do oczu zawierające deksametazonu sodu fosforan można stosować jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Nie wiadomo, czy miejscowe stosowanie kortykosteroidów powoduje znaczące ogólnoustrojowe wchłanianie skutkujące ilościami wykrywalnymi w mleku ludzkim.

Miejscowe stosowanie kortykosteroidów u zwierząt w ciąży może powodować zaburzenia rozwoju płodu, np. rozszczep podniebienia. Znaczenie kliniczne tego spostrzeżenia nie jest pewne. Ponadto badania na zwierzętach oraz badania kliniczne wskazują, że ogólnoustrojowe podawanie glikokortykosteroidów w okresie ciąży może prowadzić do zwiększonego ryzyka opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego, chorób sercowo-naczyniowych w dorosłym życiu i/lub zaburzeń rozwoju układu nerwowego. Do tej pory nie są znane przypadki wskazujące na działanie embriotoksyczne u ludzi.

Wiadomo, że glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo przenikają do mleka ludzkiego i mogą powodować zahamowanie wzrostu lub zahamowanie produkcji endogennych kortykosteroidów, a także mogą mieć inne działania niepożądane. Dlatego krople do oczu zawierające deksametazonu sodu fosforan

można stosować w okresie karmienia piersią tylko, jeśli potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających informacji na temat stosowania kropli do oczu zawierających deksametazonu sodu fosforan u dzieci.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Zakażenia oka	Krople do oczu zawierające deksametazon mogą maskować, pobudzić lub pogorszyć zakażenia oczu (zakażenia oportunistyczne), jeśli nie jest stosowane jednocześnie leczenie przyczynowe. Jest to niezbyt częste działanie niepożądane, które może wystąpić u 1 na 100 pacjentów.	<p>Nie należy stosować kropli do oczu zawierających deksametazon, jeśli u pacjenta występuje bakteryjne, wirusowe lub grzybicze zakażenie oka. W razie obecnie występującego zakażenia można je stosować tylko w przypadku jednoczesnego stosowania podstawowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego.</p> <p>Jeśli u pacjenta występuje zakażenie oka, powinien być on szczególnie uważnie monitorowany przez okulistę. Nie należy stosować kropli do oczu zawierających deksametazon, jeśli stosuje się leczenie przeciwwakazyjne w celu leczenia zakażenia.</p> <p>Nie należy stosować kropli do oczu zawierających deksametazon, jeśli u pacjenta występuje zaczerwienienie oka, a przyczyna tego nie została ustalona.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
<p>Choroby rogówki o podłożu niezapalnym (keratopatia)</p>	<p>Długotrwałe stosowanie kropli do oczu zawierających kortykosteroidy może prowadzić do perforacji, powodując ścieńczenie rogówki (np. zapalenie rogówki).</p> <p>Zmiany w grubości rogówki są rzadkim działaniem niepożądanym, które może wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów.</p>	<p>Zaleca się regularne kontrole ciśnienia wewnątrzgałkowego, stanu rogówki oraz soczewek ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.</p>
<p>Uszkodzenia rogówki (perforacja, owrzodzenia lub zmiany związane z niecałkowitym wyleczeniem) (zaburzone gojenie się)</p> <p>Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego</p> <p>Zmętnienie soczewki i zaćma</p>	<p>Krople do oczu zawierające kortykosteroidy mogą opóźnić gojenie się, szczególnie po długotrwałym stosowaniu i w większych stężeniach.</p> <p>Ryzyko opóźnionego gojenia się jest zwiększone podczas jednoczesnego miejscowego stosowania NLPZ (grupa leków stosowanych w leczeniu stanów zapalnych, bólu i gorączki) oraz kortykosteroidów.</p> <p>Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego w przypadku długotrwałego stosowania (po 2 tygodniach leczenia) i zmętnienie soczewek (zaćma) są znanymi działaniami niepożądanymi.</p> <p>Rozszerzenie źrenic (mydriaza), opadanie górnej powieki (ptoza), zapalenie rogówki, zapalenie spojówek, zmiana grubości rogówki, obrzęk i owrzodzenie rogówki są rzadkimi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić u 1 na 1 000 pacjentów.</p>	<p>Jeśli u pacjenta występuje owrzodzenie rogówki, powinien być on szczególnie uważnie monitorowany przez okulistę w trakcie stosowania kropli do oczu zawierających deksametazon. Nie należy stosować miejscowego leczenia deksametazonem, chyba że stan zapalny jest główną przyczyną opóźnienia gojenia.</p> <p>Nie należy stosować miejscowego leczenia deksametazonem, jeśli pacjent ma zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe. Jeśli u pacjenta podczas leczenia steroidami stosowanymi miejscowo wystąpiły wcześniej działania niepożądane skutkujące zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, istnieje ryzyko wystąpienia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjenta.</p> <p>Nie należy stosować kropli do oczu zawierającym deksametazon, jeśli u pacjenta występuje zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe (jaskra).</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Zahamowanie czynności nadnerczy Zespół Cushinga	Podczas częstego stosowania krople do oczu zawierające deksametazon mogą powodować zahamowanie czynności nadnerczy.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	<p>Brak wystarczających danych na temat stosowania kropli do oczu zawierających deksametazon u kobiet w ciąży. Dlatego pacjentka powinna stosować krople do oczu zawierające deksametazon podczas ciąży tylko po ocenie stosunku korzyści do ryzyka przez lekarza. Jeśli stosowanie kropli do oczu zawierających deksametazon jest konieczne, należy stosować najmniejszą możliwą dawkę, przez możliwie najkrótszy okres.</p> <p>Nie wiadomo, czy deksametazon podawany w postaci kropli do oczu przenika do mleka ludzkiego, ale przenikanie do mleka ludzkiego zostało potwierdzone dla kortykosteroidów podawanych doustnie. Dlatego krople do oczu zawierające deksametazon należy stosować podczas karmienia piersią tylko, jeśli potencjalna korzyść przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla dziecka.</p>
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Brak wystarczających danych na temat stosowania u dzieci kropli do oczu zawierających deksametazon.

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

Ten lek nie podlega dodatkowym środkom minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

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

Tabela 1. Główne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienia	Komentarze
1.0	22.07.2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Zwiększone ryzyko/zaostrenie zakażeń wirusowych, bakteryjnych lub grzybiczych Nadwrażliwość Zmniejszona zdolność gojenia Jaskra/ jaskra kortyzonowa Zaćma Ścieńczenie rogówki lub twardówki z ryzykiem perforacji Ptoza (opadanie powiek) Mydriaza (rozszerzenie źrenic) Zwapnienie rogówki</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> Brak</p> <p><u>Brakujące informacje:</u> Dane na temat bezpieczeństwa stosowania kropli do oczu zawierających deksametazon u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p>	Pierwsza wersja planu zarządzania ryzykiem, złożona wraz z wnioskiem o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
1.1	10.04.2015	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Zakażenia oczu Keratopatia Zaburzenie gojenia Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego Zmętnienie soczewki i zaćma</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u> Zahamowanie czynności kory nadnerczy Zespół Cushinga</p> <p><u>Brakujące informacje:</u> Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią</p> <p>Stosowanie u dzieci i młodzieży</p>	Aktualizacja zgodnie z oceną RMS – 70. dzień procedury