

Część VI: Podsumowanie działań w ramach planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego**VI.1 Elementy tabel podsumowujących do streszczenia EPAR*****VI.1.1 Tabela podsumowująca zagrożenia dla bezpieczeństwa***

Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa	
Istotne stwierdzone ryzyko	Obrzęk płamki Hiperpigmentacja Hipertrichozy Zapalenia tęczówki i błony naczyniowej oka Zaburzenia serca i naczyniowe Zaburzenia układu oddechowego Reakcje nadwrażliwości
Istotne potencjalne ryzyko	Czerniak Uszkodzenie rogówki spowodowane stosowaniem kropli do oczu z dodatkiem środków konserwujących Stosowanie w trakcie ciąży i laktacji
Brakujące informacje	Stosowanie u dzieci i młodzieży Potencjalne interakcje

VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

ND

VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu

ND

VI.1.4 Tabela podsumowująca działania mające na celu ograniczenie ryzyka

Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka
Istotne stwierdzone ryzyko		
Obrzęk plamki	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Hiperpigmentacja	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Hipertrichozy	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Zapalenia tęczówki i błony naczyniowej oka	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.4 i 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Zaburzenia serca i naczyniowe	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Zaburzenia układu oddechowego	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Reakcje nadwrażliwości	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.3 i 4.8 ChPL)	Nie zaproponowano
Istotne potencjalne ryzyko		
Czerniak	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.4 ChPL)	Nie zaproponowano
Uszkodzenie rogówki spowodowane stosowaniem kropli do oczu z dodatkiem środków konserwujących	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkty 4.8 i 5.1 ChPL)	Nie zaproponowano
Stosowanie w trakcie ciąży i laktacji	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.6 ChPL)	Nie zaproponowano
Brakujące informacje		
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.2 ChPL)	Nie zaproponowano
Potencjalne interakcje	Zamieszczono odpowiednią informację w drukach informacyjnych (punkt 4.5 ChPL)	Nie zaproponowano

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Jaskra powoduje nieodwracalne ubytki w polu widzenia. Ta neuropatia nerwu wzrokowego jest postępująca, a jeśli zostanie pozostawiona bez leczenia, prowadzi do całkowitej utraty wzroku. Stanowi wiodącą przyczynę utraty wzroku na świecie – występuje u 2% osób pochodzenia europejskiego (8). Jaskra odpowiada za 20,5% przypadków utraty wzroku w Europie. Występuje u 25 milionów Europejczyków. Oszacowano, że jaskrę rozpoznano u 21.8% dorosłych obywateli Europy (w tym u 18% osób w wieku ponad 50 lat). Według najnowszych badań epidemiologicznych, największy wskaźnik chorobowości jaskry występuje w Niemczech (14%), a kolejne miejsce zajmuje europejska północna część Rosji (11,9%). Najmniejszy wskaźnik chorobowości wszystkich typów jaskry zarejestrowano we Francji (3,4%) i Wielkiej Brytanii (3,3%). W hiszpańskim badaniu epidemiologicznym wykazano, że jaskra pierwotna otwartego kąta (2,1%) występuje częściej u mężczyzn (2,4%) niż u kobiet (1,7%) (16). Uzyskano miarodajne i zgodne dane naukowe potwierdzające istnienie ryzyka rozwoju jaskry u osób z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (IOP- intraocular pressure), w podeszłym wieku, rasy innej niż biała i z jaskrą w wywiadzie rodzinnym. Innymi czynnikami ryzyka są zwiększony stosunek powierzchni zagłębienia do powierzchni tarczy nerwu wzrokowego i zmniejszenie centralnej grubości rogówki. Dostępne są średnio miarodajne dane naukowe dowodzące związku jaskry z migrenami, urazem oka, krótkowzrocznością i długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów. Istnieją też sprzeczne dane świadczące o jej związku z wysokim ciśnieniem tętniczym, cukrzycą i paleniem tytoniu (8, 9, 17, 21).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Jaskry nie można wyleczyć i szkody spowodowane przez tę chorobę są nieodwracalne (6). Jednak odpowiednie leczenie może ochronić osoby z grupy wysokiego ryzyka rozwoju choroby lub pacjentów z wczesnymi objawami jaskry przed ciężkim pogorszeniem widzenia i całkowitą utratą wzroku. Ocenę, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) stanowi poważny czynnik ryzyka rozwoju jaskry, potwierdzają kontrolowane badania kliniczne, w których obserwowano znaczne korzyści z zastosowania leczenia obniżającego IOP u pacjentów z podejrzeniem jaskry, przed stwierdzeniem początkowych zmian spowodowanych przez tę chorobę (4, 12, 17).

Przeprowadzono trzy badania oceniające skuteczność trawoprostu w obniżaniu IOP. W tych badaniach uzyskano zmniejszenie IOP o 7–8 mmHg (milimetrów słupa rtęci, miary ciśnienia) u pacjentów z jaskrą otwartego kąta (OAG- open-angle glaucoma) lub z nadciśnieniem ocznym, którzy przyjmowali trawoprost o stężeniu 40 mikrogramów/ml. Wyniki były zgodne we wszystkich trzech podstawowych badaniach dotyczących monoterapii. Trawoprost o stężeniu 0,004% podawany raz na dobę w monoterapii powodował istotne zarówno klinicznie, jak i statystycznie obniżenie IOP. Obniżenie IOP utrzymywało się w trakcie całego okresu leczenia od 6 do 12 miesięcy (7).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie badano dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w stanach zapalnych oczu i w leczeniu jaskry neowaskularnej, zamykającego się kąta, wąskiego kąta czy wrodzonej. Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku w populacji pediatrycznej.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**Istotne stwierdzone ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Gromadzenie się płynu w obszarze siatkówki odpowiedzialnym za ostre widzenie (Obrzęk płamki)	U pacjentów stosujących trawoprost opisywano gromadzenie się płynu w obszarze siatkówki odpowiedzialnym za ostre widzenie. Zgłoszono dziewięć takich przypadkach po zastosowaniu produktu referencyjnego Travatan®. Biorąc pod uwagę liczbę opisanych przypadków i fakt, że obrzęk płamki zgłaszano również po podaniu innych leków z tej samej grupy terapeutycznej, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zażądał dodania tej reakcji do punktu 4.8 ChPL (7).	Tak, poprzez niestosowanie trawoprostu u pacjentów po przebytej operacji zaćmy lub po innym zabiegu okulistycznym, a także u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka obrzęku płamki, takimi jak zapalenie gałki ocznej, cukrzyca lub nadciśnienie (wysokie ciśnienie tętnicze). W przypadku stosowania trawoprostu u takich pacjentów powinni oni poddawać się częstym kontrolom okulistycznym i bezzwłocznie zgłaszać wszelkie zmiany. W przypadku obrzęku płamki leku nie należy stosować ponownie, aby nie dopuścić do nawrotu tego powikłania.
Ściemnienie koloru oczu lub skóry wokół oczu (Hiperpigmentacja)	Donoszono o występowaniu ściemnienia tęczówki (częstość $\geq 1/10$) i skóry wokół oczu (częstość od $>1/100$ do $<1/10$) po stosowaniu trawoprostu. O ile wiadomo, powikłania te nie stanowią zagrożenia dla wzroku lub zdrowia. Zmiany skórne wydają się odwracalne po odstawieniu leku. Jednak ściemnienie tęczówki jest często nieodwracalne.	Ryzyko ściemnienia tęczówki wydaje się zależeć od koloru oczu przed leczeniem. Większe zmiany powstają u pacjentów z niejednolicie niebieskimi, szarymi lub brązowymi tęczówkami. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia jaskry tylko w jednym oku analogami prostaglandyn (grupa leków, do których należy trawoprost)
Nadmierny porost włosów (Hipertrichoza)	Nadmierny porost włosów uważa się za nieciężkie i łagodne działanie niepożądane związane ze stosowaniem analogów prostaglandyn.	Przerwanie leczenia analogami prostaglandyn może odwrócić to powikłanie, jednak nie zostało to potwierdzone miarodajnymi dowodami. Pacjentów z nieprawidłowo umiejscowionymi rzęsami, wzrastającymi do tyłu, w kierunku oka, należy obserwować pod kątem tego powikłania.
Zapalenie niektórych części oka	Objawowe zapalenie tęczówki wydaje się niezbyt częstym	Tak, poprzez ostrożne stosowanie trawoprostu u

(Zapalenia tęczówki i błony naczyniowej oka)	zdarzeniem niepożądanym, związanym ze stosowaniem wszystkich analogów prostaglandyn. Ma zazwyczaj łagodny przebieg i zapalenie ustępuje po odstawieniu leku, z dodatkowym zastosowaniem leczenia przeciwzapalnego lub bez.	pacjentów z zapaleniem tęczówki w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka tego powikłania. Może być zalecane ponowne podjęcie leczenia po epizodzie zapalenia tęczówki.
Ryzyko związane z sercem i naczyniami krwionośnymi (Zaburzenia serca i naczyniowe)	Donoszono o występowaniu chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak dusznica bolesna (ból w klatce piersiowej, żuchwie i plecach), bradykardia (wolna częstość rytmu serca), ból w klatce piersiowej oraz nadciśnienie i niedociśnienie (wysokie lub niskie ciśnienie tętnicze), w związku z podawaniem trawoprostu, chociaż uważa się, że są one bardzo rzadkie.	Tak, poprzez unikanie stosowania trawoprostu u pacjentów z istniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
Ryzyko związane z drogami oddechowymi (Zaburzenia układu oddechowego)	Ze stosowaniem analogów prostaglandyn wiązano zaburzenia układu oddechowego, takie jak duszność (trudności z oddychaniem), astma i jej pogorszenie. Te i inne objawy ze strony układu oddechowego opisywano po stosowaniu trawoprostu.	Tak, poprzez unikanie stosowania trawoprostu u pacjentów z istniejącymi chorobami układu oddechowego.
Alergia (Nadwrażliwość)	Alergie indukowane przez miejscowe leki przeciwjaskrowe obserwuje się przede wszystkim w obrębie spojówki i wokół oczu. Ciężkie reakcje alergiczne na trawoprost są rzadkie.	Tak, poprzez unikanie stosowania trawoprostu u pacjentów z nadwrażliwością na tę substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, lub z tendencją do rozwoju alergii i astmy. Również poprzez obserwację w kierunku wczesnych objawów.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Rak skóry (czerniak)	Wiadomo, że analogi prostaglandyn powodują zmiany pigmentacyjne (barwy) w obrębie tęczówki, rzęs i skóry wokół oczu. Mechanizm powodowania przez nie zwiększonej produkcji pigmentu nie został wyjaśniony. W literaturze opisano cztery przypadki czerniaka po zastosowaniu leków należących do tej samej grupy farmaceutycznej: jeden przypadek czerniaka powieki związany ze stosowaniem bimatoprostu (innego rodzaju analogu prostaglandyn) oraz jeden przypadek czerniaka błony naczyniowej oka i dwa przypadki czerniaka skóry związane ze stosowaniem latanoprostu (innego rodzaju analogu prostaglandyn). Nigdy jednak nie udokumentowano bezpośredniego związku pomiędzy stosowaniem analogów prostaglandyn a rozwojem czerniaka.
Uszkodzenie rogówki spowodowane stosowaniem kropli do oczu z dodatkiem środków konserwujących	Produkt jest wskazany do stosowania w celu zmniejszenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u pacjentów z nadciśnieniem ocznym lub jaskrą otwartego kąta. Są to stany utrzymujące się przez dłuższy czas, w przypadku których pacjenci zazwyczaj stosują leki miejscowe do końca życia. Obecność środka konserwującego zwiększa ryzyko działań niepożądanych dotyczących powierzchni rogówki (utrata komórek i przerwanie filmu łzowego) oraz ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Uszkodzenie zależy od stosowanego leku, jego dawkowania i czasu trwania leczenia. Badania kliniczne z użyciem trawoprostu o stężeniu 40 mikrogramów/ml prowadzone przez okres do 5 lat oraz doświadczenia postmarketingowe z trawoprostem o stężeniu 40 mikrogramów/ml nie potwierdziły zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych ze strony rogówki. W związku z tym uważa się je tylko za potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem trawoprostu w roztworze kropli do oczu o stężeniu 40 µg/ml.
Stosowanie w trakcie ciąży i laktacji	W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ trawoprostu na reprodukcję. Kobiety w ciąży, kobiety zdolne do zajścia w ciążę i kobiety karmiące piersią były wykluczane z udziału w badaniach klinicznych. Trawoprostu w roztworze kropli do oczu o stężeniu 40 µg/ml nie należy podawać w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, jeśli nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u dzieci i młodzieży	W trakcie prac rozwojowych nad trawoprostem pacjentów w wieku poniżej 18 lat wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trawoprostu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat i jego stosowanie u tych pacjentów nie jest zalecane do chwili udostępnienia dodatkowych danych. Obecnie są w toku 2 badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży chorych na jaskrę.

Potencjalne interakcje	Nie są znane swoiste interakcje farmakokinetyczne trawoprostu z innymi lekami. Nie przeprowadzono badań interakcji trawoprostu w roztworze kropli do oczu o stężeniu 40 µg/ml.
------------------------	--

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

ND

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

ND

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

ND