

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór (siarczan netylmycyny)

Niniejszy dokument stanowi streszczenie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dotyczącego produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór. Dokument w szczegółowy sposób opisuje istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór, sposób, w jaki to ryzyko można ograniczyć oraz jak uzyskać więcej informacji na temat zagrożeń i wątpliwości związanych z produktem leczniczym Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór (brakujące informacje).

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i pacjentów na temat tego, jak produkt leczniczy Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór powinien być stosowany.

Ważne nowe zagrożenia lub zmiany w obecnych zagrożeniach będą uwzględniane w aktualizacjach planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór został zatwierdzony do stosowania w leczeniu zewnętrznych zakażeń oka i jego przydatków, wywołanych przez bakterie wrażliwe na netylmycynę, w tym drobnoustroje wytwarzające enzymy odpowiadające za fosforylację i adenylację (szczegółowe informacje na temat wskazań podane są w charakterystyce produktu leczniczego). Jest to roztwór oftalmologiczny zawierający siarczan netylmycyny jako substancję czynną.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka lub dalsze jego scharakteryzowanie

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tego ryzyka i propozycjami badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia zidentyfikowanego ryzyka mogą być następujące:

- konkretne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i zalecenia dotyczące prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczane w ulotce dla pacjenta i ChPL przeznaczonych, odpowiednio, dla pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne;
- nadanie właściwej kategorii dostępności leku — sposób, w jaki pacjent nabywa lek (np. na receptę lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W uzupełnieniu do tych działań na bieżąco gromadzone i analizowane są informacje o niepożądanych działaniach tego produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR), aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór to zagrożenia, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, w taki sposób, żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne zagrożenia mogą odnosić się do zagrożeń zidentyfikowanych lub potencjalnych. Zidentyfikowane zagrożenia odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób można udowodnić związek zagrożenia ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór. Potencjalne zagrożenia odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został dotychczas ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które wymagają zgromadzenia (np. informacje dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	• nadwrażliwość • nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych
Istotne potencjalne zagrożenia	• ototoksyczność lub nefrotoksyczność w przypadku jednoczesnego stosowania antybiotyków aminoglikozydowych i innych leków o działaniu ototoksycznym lub nefrotoksycznym • interakcje z antybiotykami beta-laktamowymi • zaburzenia rogówki (wyłącznie w przypadku kropli z chlorkiem benzalkoniowym (benzalkonium chloride-BAC) jako środkiem konserwującym) • blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego
Brakujące informacje	• stosowanie w okresie ciąży • stosowanie w okresie karmienia piersią • stosowanie u dzieci i młodzieży

II.B Podsumowanie informacji o istotnych zagrożeniach

Istotne zidentyfikowane zagrożenie: nadwrażliwość	
Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	Z doświadczenia klinicznego, opisanego w literaturze naukowej, wynika, że ze stosowaniem antybiotyków aminoglikozydowych wiąże się ryzyko wystąpienia nadwrażliwości (AHFS Aminoglycosides, 2006; Farkouh et al., 2016; Solensky, 2018). Reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem produktu leczniczego Netilmicin 3 mg/ml krople do oczu, roztwór, są zwykle miejscowe i nie mają charakteru ciężkiego.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki wiążące się z podwyższonym ryzykiem reakcji alergicznej na lek mogą być związane z lekiem lub z pacjentem. Czynniki związane z lekiem obejmują stopień ekspozycji (dawkę, czas trwania leczenia i częstość stosowania) oraz nadwrażliwość na inny antybiotyk aminoglikozydowy (nadwrażliwość krzyżowa). Czynniki związane z pacjentem obejmują wiek (mniejsza częstość u dzieci i pacjentów w podeszłym wieku) i płeć. Inne czynniki ryzyka obejmują czynniki genetyczne (np. Typ antygen ludzkich leukocytów HLA), choroby współistniejące (np. Wirus Epsteina – Barra (EBV), human immunodeficiency virus HIV i astma), wcześniejsze reakcje na lek i zespoły zmian alergicznych (Thong et al., 2007; Warrington et al., 2011) (AHFS Aminoglycosides, 2006; Solensky, 2018).

Istotne zidentyfikowane zagrożenie: nadwrażliwość	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> • ChPL, punkty 4.3 i 4.8 • ulotka dla pacjenta punkty 2 i 4 • kategoria dostępności <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

Istotne zidentyfikowane zagrożenie: nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych	
Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	Rozwój oporności na antybiotyki i związane z tym nadmierne namnażanie się drobnoustrojów opornych stanowi dobrze udokumentowane i potwierdzone ryzyko związane z stosowaniem wszystkich rodzajów antybiotyków, w tym antybiotyków aminoglikozydowych. Brak danych określających częstość, działanie i związek z tym konkretnym produktem leczniczym. Podobnie jednak jak w przypadku innych antybiotyków, długotrwałe miejscowe stosowanie aminoglikozydów może skutkować nadmiernym namnażaniem drobnoustrojów lub nadkażeniami grzybiczymi (AHFS Aminoglycosides, 2006; Bassetti et al., 2013; Drew, 2018).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Powszechne i często niewłaściwe stosowanie środków przeciwbakteryjnych stanowi główny powód występowania lekooporności, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i pozaszpitalnych (Leekha et al., 2011). Ogólnie, niewłaściwe przepisywanie, stosowanie antybiotyków w przypadku zakażeń niebakteryjnych oraz nieprawidłowe dawkowanie lub czas trwania leczenia stanowią główne czynniki ryzyka wystąpienia oporności na środki przeciwbakteryjne i pojawienia się opornych szczepów bakterii (Maragakis et al., 2008; Leekha et al., 2011).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> • ChPL, punkt 4.4 • ulotka dla pacjenta punkty 1 i 2 • kategoria dostępności <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

Istotne potencjalne zagrożenie: ototoksyczność lub nefrotoksyczność w wyniku jednoczesnego stosowania antybiotyków aminoglikozydowych lub innych leków o działaniu ototoksycznym lub nefrotoksycznym	
Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	Brak danych pozwalających na określenie częstości działań związanych z produktem leczniczym lub miejscowym stosowaniem netylmycyny w praktyce oftalmologicznej. W literaturze opisuje się występowanie ototoksyczności i nefrotoksyczności związanych z ogólnoustrojowym stosowaniem aminoglikozydów (Govaerts et al., 1990; Begg et al., 1995; Gonzalez et al., 1998; AHFS Aminoglycosides, 2006; Drew, 2018), w tym ogólnoustrojowym stosowaniem netylmycyny (Lane, 1984; Campoli-Richards et al., 1989). Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia potencjalnie toksycznych poziomów w osoczu po podaniu miejscowym netylmycyny w dawkach powszechnie stosowanych w praktyce oftalmologicznej jest małe ze względu na zmniejszone wchłanianie ogólnoustrojowe po podaniu miejscowym, pewnych działań ogólnoustrojowych nie można całkowicie wykluczyć.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka wystąpienia nefrotoksyczności: (i) dawka, częstość stosowania i wydłużony czas leczenia; (ii) podeszły wiek; (iii) choroby współistniejące (np. niewydolność nerek), jednocześnie stosowane leki (np. inne aminoglikozydy, furosemid, Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory ACE, cisplatyna, cyklosporyna, klindamycyna i wankomycyna) (Begg et al., 1995; AHFS Aminoglycosides, 2006; Decker et al., 2017a). Zidentyfikowano następujące czynniki ryzyka wystąpienia ototoksyczności: (i) dawka i czas trwania leczenia; (ii) wcześniej przebyte choroby (np. niewydolność nerek, wcześniej istniejące zaburzenia słuchu, ototoksyczność w wywiadzie rodzinnym); (iii) jednocześnie stosowane leki (np. silnie działające leki moczopędne, inne leki o działaniu ototoksycznym lub niektóre leki przeciwwymiotne zapobiegające zawrotom głowy, nudnościom i wymiotom pochodzenia przedsionkowego); (iv) podeszły wiek; (v) czynniki genetyczne (mutacje mitochondrialnego RNA) (Govaerts et al., 1990; Begg et al., 1995; Gonzalez et al., 1998; AHFS Aminoglycosides, 2006; Selimoglu, 2007; Mudd, 2016; Decker et al., 2017b,a).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> • ChPL, punkt 4.5 • ulotka dla pacjenta punkt 2 • kategoria dostępności <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

Istotne potencjalne zagrożenie: interakcje z antybiotykami beta-laktamowymi	
Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	W dostępnej literaturze udokumentowano ryzyko interakcji w przypadku jednoczesnego stosowania aminoglikozydów z antybiotykami beta-laktamowymi, wskazując na możliwą wzajemną inaktywację. W warunkach <i>in vitro</i> jednoczesne stosowanie aminoglikozydu z antybiotykiem beta-laktamowym (z grupy penicylin lub cefalosporyn) może powodować wzajemną i istotną inaktywację. Może dojść do zmniejszenia okresu półtrwania lub poziomu aminoglikozydu w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u niektórych pacjentów z prawidłową czynnością nerek, nawet w przypadku podawania antybiotyku aminoglikozydowego i antybiotyku z grupy penicyliny różnymi drogami.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Stosowanie bardzo dużych dawek penicyliny o rozszerzonym spektrum działania i upośledzenie czynności nerek stanowią czynniki ryzyka mogące powodować znaczące zmniejszenie stężenia aminoglikozydu w surowicy i okresu półtrwania w fazie eliminacji w przypadku jednoczesnego stosowania (AHFS Aminoglycosides, 2006).
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> • ChPL, punkt 4.5 • ulotka dla pacjenta punkt 2 i 3 • kategoria dostępności <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

Istotne potencjalne zagrożenie: zaburzenia rogówki (wyłącznie w przypadku kropli z BAC jako środkiem konserwującym)	
Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	Wiele danych z literatury wskazuje na to, że długotrwałe stosowanie preparatów oftalmologicznych zawierających BAC jako środek konserwujący może powodować uszkodzenie oka, w tym powierzchowne punktowate zapalenie rogówki (Wilson, 1983; Noecker, 2001; Pisella et al., 2002; Leung et al., 2008; Baudouin et al., 2010; EMA/495737/2013, 2014; Inoue, 2014).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Główne czynniki ryzyka wystąpienia zaburzeń rogówki związanego ze stosowaniem produktów zawierających BAC obejmują: (i) częstość zakraplania kropli do oczu i czas trwania leczenia; (ii) zespół suchego oka; (iii) patofizjologiczny stan rogówki; (iv) podeszły wiek; (v) jednoczesne stosowanie innych preparatów oftalmologicznych zawierających środki konserwujące; (vi) noszenie soczewek kontaktowych (Noecker, 2001; Baudouin et al., 2010; Inoue, 2014).

Istotne potencjalne zagrożenie: zaburzenia rogówki (wyłącznie w przypadku kropli z BAC jako środkiem konserwującym)

Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> • ChPL, punkty 4.2, 4.4 i 4.8 • ulotka dla pacjenta punkt 2 i 4 • kategoria dostępności <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.
-----------------------------	--

Istotne potencjalne zagrożenie: blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego

Dowody wskazujące na istnienie związku z lekiem	Wszystkie aminoglikozydy mogą powodować blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (HSDB ToxNet, 2002; AHFS Aminoglycosides, 2006; Drew, 2018). Blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenie mięśni układu oddechowego zgłaszano głównie u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu lub w przypadku stosowania aminoglikozydów w skojarzeniu z innymi lekami hamującymi przewodzenie nerwowo-mięśniowe (AHFS Aminoglycosides, 2006). Najwięcej dowodów świadczących o ryzyku blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego związanym z aminoglikozydami pochodzi z badań przedklinicznych. W literaturze dotyczącej badań <i>in vitro</i> i badań <i>in vivo</i> na zwierzętach opisano możliwość występowania blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego związanej z aminoglikozydami (Luft, 1978; Rutten et al., 1980; Liu et al., 2001; HSDB ToxNet, 2002).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego związana ze stosowaniem aminoglikozydów występuje częściej w przypadku dożylnego podawania leku u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) jednoczesnego podawania z innymi lekami hamującymi przewodzenie nerwowo-mięśniowe lub anestetykami. Ogólnie rzecz biorąc, czynniki ryzyka blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego obejmują znieczulenie ogólne, hipokaliemię lub istniejącą nieprawidłowość nerwowo-mięśniową (Craig, 2011). W szczególności główne czynniki ryzyka wystąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego związanej ze stosowaniem aminoglikozydów są następujące: - <i>droga podania</i>: mimo że działanie nerwowo-mięśniowe aminoglikozydów najczęściej występuje przy podawaniu dożylnym (Craig 2011) lub przy stosowaniu aminoglikozydów na błonach surowiczych, jak w przypadku wstrzyknięcia śródopłucnowego lub podania dootrzewnowego (AHFS Aminoglycosides, 2006), blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenie mięśni układu oddechowego zgłaszano także po podaniu doustnym lub po miejscowym przepłukiwaniu oraz po miejscowym podawaniu aminoglikozydów w trakcie zabiegów chirurgicznych (HSDB ToxNet, 2002; AHFS Aminoglycosides, 2006). - <i>jednocześnie stosowane leki</i>: pacjenci przyjmujący leki przedłużające blokadę

Plan zarządzania ryzykiem UE**Netilmicin 3 mg/ml krople do oczu, roztwór****Istotne potencjalne zagrożenie: blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego**

wapniowego, powinni zachować ostrożność podczas leczenia aminoglikozydami (Block et al., 2019). Jednoczesne stosowanie aminoglikozydów z anestetykami lub lekami hamującymi przewodzenie nerwowo-mięśniowe (takimi jak sukcynylocholina, rokuronium, tubokuraryna) może nasilać działanie blokujące przewodzenie nerwowo-mięśniowe i powodować porażenie mięśni układu oddechowego (HSDB ToxNet 2002; AHFS Aminoglycosides, 2006; Drugs.com, 2018b). Czynniki ryzyka stanowi także masywne przetoczenie krwi z preparatem przeciwzakrzepowym zawierającym cytrynian (AHFS Aminoglycosides, 2006).

- *choroby współistniejące*: pacjenci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (takimi jak miastenia, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, parkinsonizm), z upośledzeniem czynności nerek lub hipokaliemią są bardziej predysponowani i w związku z tym bardziej narażeni na wystąpienie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu aminoglikozydów (HSDB ToxNet, 2002; AHFS Aminoglycosides, 2006; Craig, 2011; Grill et al., 2011). Spośród wymienionych schorzeń miastenia stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania aminoglikozydów (Drew, 2018; Block et al., 2019).

- *wiek*: podeszły wiek stanowi czynnik ryzyka resztkowej blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego prowadzącej do powikłań ze strony układu oddechowego (Lee et al., 2016). U bardzo małych dzieci otrzymujących streptomycynę w dawkach przekraczających maksymalną zalecaną dawkę zgłaszano depresję ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się osłupieniem, zwiótczeniem, śpiączką, lub głęboką depresję układu oddechowego (HSDB ToxNet, 2002).

Środki minimalizacji ryzykaRutynowe środki minimalizacji ryzyka:

- kategoria dostępności

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Nie zaproponowano.

Brakujące informacje: stosowanie w okresie ciąży**Środki minimalizacji ryzyka**Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:

- ChPL, punkt 4.6
- ulotka dla pacjenta punkt 2
- kategoria dostępności

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:

Nie zaproponowano.

Plan zarządzania ryzykiem UE**Netilmicin 3 mg/ml krople do oczu, roztwór**

Brakujące informacje: stosowanie w okresie karmienia piersią	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u>
	• ChPL, punkt 4.6 • ulotka dla pacjenta punkt 2 • kategoria dostępności
	<u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

Brakujące informacje: stosowanie u dzieci i młodzieży	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u>
	• ChPL, punkt 4.2 • ulotka dla pacjenta punkt 2 • kategoria dostępności:
	<u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Nie zaproponowano.

II.C Plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu**II.C.1 Badania, które są warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Brak badań lub specjalnych zobowiązań będących warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór.

II.C.2 Inne badania zawarte w planie rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie są wymagane dodatkowe badania w odniesieniu do produktu Netilmicin NewLine Pharma 3 mg/ml krople do oczu, roztwór.

