

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**TIMOLOLO TUBILUX PHARMA**

(timololo)

**Tubilux Pharma**

**Numero di AIC: 044133**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Timololo Tubilux Pharma. Esso spiega come Timololo Tubilux Pharma è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Timololo Tubilux Pharma.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Timololo Tubilux Pharma i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Timololo Tubilux Pharma E A COSA SERVE?**

Timololo Tubilux Pharma è un medicinale contenente il principio attivo timololo maleato ed è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente il principio attivo alla concentrazione di 5 mg/ml.

Timololo Tubilux Pharma è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Timoptol, già autorizzato in Italia.

Timololo Tubilux Pharma viene utilizzato per per il trattamento di alcune condizioni in cui si verifica un aumento della pressione all’interno dell’occhio come:

* ipertensione oculare;
* glaucoma cronico ad angolo aperto;
* glaucoma in pazienti afachici (privi del cristallino, la lente interna dell’occhio);
* glaucoma ad angolo chiuso e con episodi precedenti di chiusura d’angolo, spontanea o causata da una terapia medica (iatrogena), nell’occhio controlaterale;
* glaucoma nei bambini e negli adolescenti (pediatrico), in associazione ad altri medicinali per il trattamento di questo disturbo (altre terapie antiglaucoma).

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Timololo Tubilux Pharma?**

Il medicinale può essere ottenuto dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata negli adulti (compresi gli anziani) è una goccia due volte al giorno nell’occhio(i) da trattare. Se la pressione nell’occhio (endoculare) si mantiene a valori soddisfacenti, generalmente si continua la terapia con una sola somministrazione al giorno.

L’uso di questo medicinale, nei bambini e negli adolescenti, è indicato solo per alcune forme di glaucoma (glaucoma primario congenito, glaucoma giovanile primario) e per brevi periodi di tempo.

**3) COME FUNZIONA Timololo Tubilux Pharma?**

Timololo Tubilux Pharma, il cui codice ATC è S01ED01, contiene il principio attivo timololo maleato. Questo componente abbassa la pressione intraoculare diminuendo la formazione di umore acqueo nell’occhio; l’abbassamento della pressione intraoculare riduce la probabilità di perdita del campo visivo e di danno a livello del nervo ottico.

**4) COME È STATO STUDIATO Timololo Tubilux Pharma?**

Poiché Timololo Tubilux Pharma è un medicinale generico ed è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) ed è stata dimostrata la sovrapponibilità delle caratteristiche chimico-fisiche con il medicinale di riferimento Timoptol, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Timololo Tubilux Pharma?**

Timololo Tubilux Pharma è un medicinale generico ed è terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Timololo Tubilux Pharma E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 Marzo 2017, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Timololo Tubilux Pharma, come nel caso del medicinale di riferimento, sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Timololo Tubilux Pharma?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Timololo Tubilux Pharma.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Timololo Tubilux Pharma**

Il 10/04/2018 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Timololo Tubilux Pharma.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Timololo Tubilux Pharma si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in 11.04.2017

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Tubilux Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Timololo Tubilux Pharma il 10/04/2018.

Timololo Tubilux Pharma può essere ottenuto dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Timololo Tubilux Pharma è un medicinale generico contenente il principio attivo timololo maleato presente nel medicinale di riferimento Timoptol, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Timololo Tubilux Pharma, il cui codice ATC è S01ED01, contiene il principio attivo timololo maleato che appartiene alla categoria dei medicinali noti come beta-bloccanti ed agisce rallentando la produzione di liquido all’interno dell’occhio.

Timololo Tubilux Pharma viene utilizzato per trattamento di alcune condizioni in cui si verifica un aumento della pressione all’interno dell’occhio come:

* ipertensione oculare;
* glaucoma cronico ad angolo aperto;
* glaucoma in pazienti afachici (privi del cristallino, la lente interna dell’occhio);
* glaucoma ad angolo chiuso e con episodi precedenti di chiusura d’angolo, spontanea o causata da una terapia medica (iatrogena), nell’occhio controlaterale;
* glaucoma nei bambini e negli adolescenti (pediatrico), in associazione ad altri medicinali per il trattamento di questo disturbo (altre terapie antiglaucoma).

Poiché Timololo Tubilux Pharma contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Timoptol è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Timololo Tubilux Pharma è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento e in cui il principio attivo è nella stessa concentrazione del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione della conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

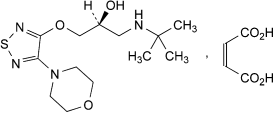
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Timololo Tubilux Pharma contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO TIMOLOLO MALEATO**

Nome chimico: (2S)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (Z)-butenedioate.

Struttura:



Formula molecolare: C17H28N4O7S

Peso molecolare: 432,49 g/mol

# CAS: [26921-17-5]

# Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolore

# Solubilità: solubile in acqua e in etanolo 96% poco solubile in metilene cloruro.

Il principio attivo timololo maleato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il confezionamento primario è costituito da sacca in polietilene in un’ulteriore sacca alluminio/polietilene in un fusto in fibra ed è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Timololo Tubilux Pharma è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente il principio attivo timololo alla concentrazione di 5 mg/ml.

Gli eccipienti sono: alcool polivinilico; sodio fosfato monobasico monoidrato; sodio fosfato bibasico eptaidrato; benzalconio cloruro; sodio idrossido o acido cloridrico (regolatori di pH), acqua purificata.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea tranne il sodio fosfato monobasico monoidrato ed il sodio fosfato bibasico eptaidrato che sono conformi alle monografie della Farmacopea degli Stati Uniti (USP).

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale terapeuticamente equivalente al medicinale di riferimento Timoptol.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Timololo Tubilux Pharma è confezionato in flacone con contagocce in polietilene a bassa densità e tappo a vite in polistirene. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 1 anno, conservando il medicinale a temperatura non superiore a 25°C.

Dopo la prima apertura del flacone Timololo Tubilux Pharma deve essere utilizzato entro 28 giorni.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Timololo Tubilux Pharma è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Timololo Tubilux Pharma dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Timololo Tubilux Pharma contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Timoptol è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Timololo Tubilux Pharma viene utilizzato per ridurre la pressione intraoculare (PIO) nei seguenti casi:

* pazienti con ipertensione oculare
* pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto
* pazienti afachici con glaucoma
* pazienti con glaucoma ad angolo chiuso e con episodi precedenti di chiusura d’angolo, spontanea o iatrogena, nell’occhio controlaterale, in cui sia necessario ridurre la pressione oculare.

Timololo Tubilux Pharma è anche indicato come terapia concomitante nel glaucoma pediatrico, che sia inadeguatamente controllato con altre terapie antiglaucoma.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di Timololo Tubilux Pharma è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di Timololo Tubilux Pharma è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Timololo Tubilux Pharma contiene lo stesso principio attivo noto, timololo maleato, presente nel medicinale Timoptol autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Timololo Tubilux Pharma è ben conosciuto; inoltre è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Timololo Tubilux Pharma è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento e in cui il principio attivo è nella stessa concentrazione del medicinale di riferimento Timoptol.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Timololo Tubilux Pharma.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Patologia della cornea (ad esempio occhio secco, cheratite, erosioni, cheratopatia ulcerativa tossica); * Irritazione oculare e decolorazione delle lenti a contatto morbide; * Disturbi cardiaci (ad esempio bradicardia, palpitazioni, aritmia, insufficienza cardiaca congestizia, blocco atrioventricolare); * Ipotensione; * Disturbi cardiovascolari (fenomeno di Raynaud); * Broncocostrizione (principalmente in pazienti con anamnesi di patologia broncospastica); * Ipoglicemia; * Reazioni anafilattiche; * Distacco della coroide. |
| Rischi importanti potenziali | * Interazione con l’anestesia; * Interazione con altri farmaci beta-bloccanti; * Lupus eritematoso sistemico; * Peggioramento dei sintomi della miastenia grave; * Mascheramento dei sintomi dell’ipotiroidismo; * Disturbi visivi. |
| Informazioni mancanti | * Uso in gravidanza e durante l’allattamento; * Uso nella popolazione pediatrica. |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Timololo Tubilux Pharma sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Timololo Tubilux Pharma è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Timololo Tubilux Pharma è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).