

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**LATANOPROST E TIMOLOLO PENSA**

(latanoprost e timololo)

**Pensa Pharma**

**Numero di AIC: 043700**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Latanoprost e Timololo Pensa E A COSA SERVE?**

Latanoprost e Timololo Pensa è un medicinale contenente i principi attivi latanoprost e timololo ed è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente i principi attivi alla concentrazione di 50 microgrammi (latanoprost) e 5 mg (timololo) per ml.

Latanoprost e Timololo Pensa è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Xalacom, che è stato autorizzato con procedura decentrata con la Svezia come stato di riferimento (<https://lakemedelsverket.se/english>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Xalacom.

Latanoprost e Timololo Pensa viene utilizzato per ridurre la pressione all’interno dell’occhio in caso di patologie note come glaucoma ad angolo aperto o ipertensione oculare. Entrambe queste patologie sono legate ad un aumento della pressione oculare, con conseguente alterazione della vista.

Il medico di solito prescrive questo medicinale quando altri medicinali non hanno adeguatamente funzionato.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Latanoprost e Timololo Pensa?**

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

La dose raccomandata negli adulti (compresi gli anziani) è una goccia una volta al giorno nell’occhio(i) da trattare.

Questo medicinale non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti (età inferiore a 18 anni) a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia in questa fascia di età.

**3) COME FUNZIONA Latanoprost e Timololo Pensa?**

Latanoprost e Timololo Pensa, il cui codice ATC è S01ED51, contiene i principi attivi latanoprost e timololo maleato. Questi due componenti riducono la pressione intraoculare elevata con meccanismi d’azione diversi e l’effetto combinato porta a una maggiore diminuzione della pressione intraoculare rispetto a quanto raggiunto con i due principi attivi somministrati singolarmente.

Latanoprost agisce su recettori particolari che sono deputati a controllare il deflusso del liquido interno all’occhio (umore acqueo): il meccanismo d’azione principale consiste nell’aumento del deflusso di tale liquido, abbassando di conseguenza la pressione intraoculare.

Timololo abbassa la pressione intraoculare diminuendo la formazione di umore acqueo nell’occhio, con conseguente abbassamento della pressione intraoculare.

**4) COME È STATO STUDIATO Latanoprost e Timololo Pensa?**

Poiché Latanoprost e Timololo Pensa 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 Xalacom, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Latanoprost e Timololo Pensa?**

Latanoprost e Timololo Pensa è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Latanoprost e Timololo Pensa E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 11-14 gennaio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, i benefici di Latanoprost e Timololo Pensa, 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 Latanoprost e Timololo Pensa?**

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 Latanoprost e Timololo Pensa.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Latanoprost e Timololo Pensa**

Il 1 febbraio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Latanoprost e Timololo Pensa.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in 23.06.2016

**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 Pensa Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Latanoprost e Timololo Pensa il 1 febbraio 2017.

Latanoprost e Timololo Pensa può essere ottenuto solo 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.

Latanoprost e Timololo Pensa è un medicinale generico contenente i principi attivi latanoprost e timololo presenti nel medicinale di riferimento Xalacom, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Latanoprost e Timololo Pensa, il cui codice ATC è S01ED51, contiene i principi attivi latanoprost e timololo.

Latanoprost appartiene alla categoria dei medicinali noti come analoghi delle prostaglandine ed agisce aumentando il naturale deflusso di liquido dall’interno dell’occhio verso il flusso sanguigno.

Timololo appartiene alla categoria dei medicinali noti come beta-bloccanti ed agisce rallentando la produzione di liquido all’interno dell’occhio.

Latanoprost e Timololo Pensa viene utilizzato per ridurre la pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare, che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico.

Poiché Latanoprost e Timololo Pensa contiene due principi attivi noti, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Xalacom è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Latanoprost e Timololo Pensa è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento e in cui principi attivi sono 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.

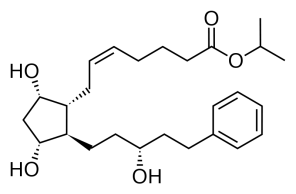
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Latanoprost e Timololo Pensa contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti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

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO LATANOPROST**

Nome chimico: ((Isopropyl-(Z)-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*) 3,5-dihydroxy-2-[(3*R*)-3-hydroxy-5-phenylpentyl] cyclo-pentyl] -5-heptenoate)

Struttura:



Formula molecolare: C26H40H5

Peso molecolare: 432,59 g/mol

# CAS: [130209-82-4]

# Aspetto: soluzione oleosa da incolore a giallo

Solubilità: molto solubile in aceto nitrile, metanolo, etilacetato

Il principio attivo latanoprost non è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

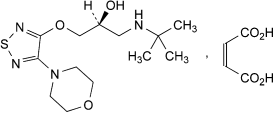
Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento primario è costituito da flaconi di vetro di tipo 3 con tappo a vite in PTFE.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 2 anni.

**II.1b 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**

Latanoprost e Timololo Pensa è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente i principi attivi latanoprost e timololo, rispettivamente, alla concentrazione di 50 microgrammi/ml e 5 mg/ml.

Gli eccipienti sono: sodio cloruro, sodio fosfato monobasico monoidrato, disodio fosfato anidro, benzalconio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea tranne il sodio fosfato monobasico monoidrato che è conforme alla monografia 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 bioequivalente al medicinale di riferimento Xalacom.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**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**

Latanoprost e Timololo Pensa è confezionato in flacone di polietilene a bassa densità con contagocce in polietilene e cappuccio in polietilene/polipropilene. 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 2 anni, conservando il medicinale in frigorifero (2-8°C) e al riparo dalla luce.

Dopo la prima apertura del flacone Latanoprost e Timololo Pensa deve essere conservato ad una temperatura non superiore a 25°C ed 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 Latanoprost e Timololo Pensa è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Latanoprost e Timololo Pensa dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Latanoprost e Timololo Pensa viene utilizzato per ridurre la pressione intraoculare (PIO) in pazienti con glaucoma ad angolo aperto e in pazienti con ipertensione oculare, che non rispondono sufficientemente ai beta-bloccanti per uso topico.

**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 Latanoprost e Timololo Pensa è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di Latanoprost e Timololo Pensa è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Latanoprost e Timololo Pensa contiene due principi attivi noti e presenti nel medicinale Xalacom 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 Latanoprost e Timololo Pensa è ben conosciuto; inoltre è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Latanoprost e Timololo Pensa è somministrato come collirio (soluzione oftalmica) con le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento e in cui principi attivi sono nella stessa concentrazione del medicinale di riferimento Xalacom.

**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 Latanoprost e Timololo Pensa.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Rischio di eventi avversi sistemici (disordini cardiaci e disordini respiratori)  Ipoglicemia  Distacco di coroide  Interazione con i farmaci b-agonisti (es adrenalina)  potenziamento del beta-blocco sistemico durante il trattamento combinato con gli inibitori del CYP2D6 ed il timololo  Edema maculare  Iperpigmentazione |
| Rischi importanti potenziali | Danno corneale e ipersensibilità dovuta all’uso a lungo termine del conservante  Uso in gravidanza e allattamento |
| Informazioni mancanti | Interazione potenziale  Overdose |

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 Latanoprost e Timololo Pensa sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Latanoprost e Timololo Pensa 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 Latanoprost e Timololo Pensa 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>).