



Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

LaprosEP Komb

**0,05 mg/ml + 5 mg/ml
oldatos szemcsepp**

(latanoproszt/timolol)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma zrt.

Kelt: 2014. március 26.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	10
I. Bevezetés	11
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	12
II.2 Hatóanyag	
II.2.1 Latanoproszt	12
II.2.2 Timolol-maleát	13
II.3 Gyógyszerkészítmény	14
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	15
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	16
III.2 Farmakológia	16
III.3 Farmakokinetika	16
III.4 Toxikológia	16
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	17
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	17
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	18
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok	18
IV.2.2 Bioegyenértékűség	18
IV.3 Farmakodinámia	19
IV.4 Klinikai hatásosság	19
IV.5 Klinikai biztonságosság	19
IV.6 Kockázatkezelési terv	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	27
V. Végso következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	28
Oszályozás	28
Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	28

MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma zrt.

A készítmény hatóanyagai a latanoproszt és a timolol. 1 ml szemcsepp 0,05 mg latanoprosztot és 5 mg timololt (6,83 mg timolol-maleát formájában) tartalmaz. Egy csepp körülbelül 1,5 mikrogramm latanoprosztot és 150 mikrogramm timololt tartalmaz.

Egyéb összetevők: benzalkónium-klorid, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, nátrium-hidroxid és/vagy sósav (a pH beállításához), injekcióhoz való víz.

A készítmény tiszta, színtelen, steril, látható részecskéktől mentes oldat. Csomagolása: 2,5 ml oldat garanciazárást biztosító gyűrűvel ellátott, csavaros HDPE kupakkal lezárt LDPE fehér, steril cseppentős tartályba töltve, 1 cseppentős tartály dobozonként.

A LaprosEP Komb szemcsepp hatóanyagai közül a latanoproszt a prosztaglandin-analógok csoportjaként ismert gyógyszercsoportba, a timolol a béta-blokkolók csoportjába tartozik. A latanoproszt hatását a szem belsejében felhalmozódó folyadék véráramba történő természetes elfolyásának fokozása révén fejti ki. A timolol hatását a szemben a folyadékképződés csökkentése révén fejti ki.

A LaprosEP Komb szemcsepp az úgynevezett nyílt zugú glaukóma (zöldhályog), illetve megnövekedett szembelnyomás esetén, a szembelnyomás csökkentésére javasolt gyógyszer. Mindkét állapot a szembelnyomás emelkedésével hozható összefüggésbe. A tartós szembelnyomás emelkedés látáskárosodáshoz vezethet.

Tudnivalók a LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazása előtt

A LaprosEP Komb szemcsepp felnőtt férfiak és nők esetében (beleértve az időskorúakat is) alkalmazható. 18 éves kor alatt a készítmény alkalmazása nem ajánlott.

Ne alkalmazza a LaprosEP Komb szemcseppet

- aki allergiás (túlérzékeny) a latanoprosztra, timololra, béta-blokkolókra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- akinél jelenleg fennáll, vagy a múltban előfordult légzőszervi probléma, mint pl. asztma, súlyos, nehézlégzéssel és/vagy hosszan tartó köhögéssel járó súlyos tüdőbetegség (krónikus obstruktív bronchitisz);
- akinek bizonyos típusú szívbetegségei vannak, lassú a szívverése, szívelégtelenségben szenved, vagy szívritmuszavara van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát, akinél az alábbiak jelenleg fennállnak vagy a múltban előfordultak:

- koszorúér-betegség jellemző tünetei a mellkasi fájdalom, Prinzmetal angina (mellkasi szorító érzés), légszomj vagy fulladás, szívelégtelenség, alacsony vérnyomás;
- szívfrekvencia zavarai, például alacsony pulzusszám;
- légzési problémák, asztma vagy krónikus obstruktív (légzési nehezítettséget okozó) tüdőbetegség enyhébb formái;
- vérkeringési zavarok, mint a Raynaud-betegség vagy Raynaud-szindróma (hideg kezek, lábak);
- cukorbetegség, mivel a timolol elfedheti az alacsony vércukorszint jeleit és tüneteit;
- pajzsmirigy-túlműködés, mivel a timolol elfedheti annak jeleit és tüneteit;
- szemproblémák (mint pl. szemfájdalom, szemirritáció, szemgyulladás vagy homályos látás);
- szaruhártya-betegség, szemszárazság;
- szemfertőzés, ha volt már herpesz szimplex vírus (HSV) által okozott vírusos szemfertőzése, vagy jelenleg ebben szenved;
- szemműtetre vár, vagy szemműtéten esett át (beleértve a szürkehályog, azaz katarakta műtétet is)
- súlyos allergiás reakció, ami kórházi kezelést igényelt.

Aki LaprosEP Komb szemcseppet használ, sebészeti beavatkozás előtt tájékoztassa orvosát, mivel a timolol megváltoztathatja az általános érzéstelenítés során alkalmazott gyógyszerek hatását.

Aki kötőhártya-gyulladást (szem bevörösödését és szemirritációt) tapasztal, illetve ha szem- vagy szemhéjduzzanat, bőrkírtás vagy viszketés alakul ki a szemében és a szeme körül, azonnal forduljon a kezelőorvosához. Az ilyen tünetek allergiás reakció következményei lehetnek.

Kontaktlencse használata

Aki lágyszor kontaktlencsét visel, fontos, hogy a szemcsepp használata előtt távolítsa el a kontaktlencsét, és ne tegye vissza őket a szemcsepp használata után 15 percig, mivel a tartósítószerként alkalmazott benzalkónium-klorid elszínezheti a kontaktlencsét.

Gyermekek és serdülők

A készítmény biztonságos alkalmazását és hatékonyságát gyermekek és serdülőkorúak esetében még nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a LaprosEP Komb szemcsepp

A LaprosEP Komb szemcsepp hatással lehet a beteg által alkalmazott más gyógyszerekre, illetve a LaprosEP Komb szemcsepp hatását befolyásolhatja más egyéb, a beteg által szedett gyógyszer, beleértve a zöldhályog (glaukóma) kezelésére használt egyéb szemcseppeket is.

Ezért közölje orvosával, aki vérnyomáscsökkentőt, szívgyógyszert vagy cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszereket alkalmaz vagy fog alkalmazni. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, aki az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- prosztaglandinok, prosztaglandin-analógok vagy prosztaglandin-származékok,
- béta-blokkolók,
- adrenalin,
- magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint a szájon át szedendő kalciumcsatorna-blokkolók vagy guanetidin; antiaritmiás (szívrítmuszavarban alkalmazott) gyógyszerek, digitálisz glikozidok vagy paraszimpatomimetikumok,
- antidiabetikumok (cukorbetegségben alkalmazott készítmények),
- kinidin (szív problémák és a malária egyes típusainak a kezelésére használják).
- antidepresszánsok, mint például a fluoxetin és a paroxetin.

A LaprosEP Komb szemcsepp egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Szokásos étkezések, ételek és italok nem befolyásolják azt, hogy mikor vagy hogyan kell alkalmaznia a LaprosEP Komb szemcseppet.

Terhesség és szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ugyanis

- aki terhes, ne használja a LaprosEP Komb szemcseppet, kivéve, ha kezelőorvosa szerint erre valóban szükség van;
- nem javasolt a LaprosEP Komb szemcsepp használata alatt a szoptatás, mert a gyógyszer átjuthat az anyatejbe.

A készítmény hatóanyagai nem befolyásolják a női vagy férfi termékenységet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A LaprosEP Komb szemcsepp becseppentés után rövid ideig homályos látást okozhat. Aki ezt tapasztalja, ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, amíg látása újra ki nem tisztul.

A LaprosEP Komb szemcsepp benzalkónium-klorid nevű tartósítószeret tartalmaz.

A benzalkónium-klorid szemirritációt, illetve a szemfelszín károsodását (keratopátiát) okozhat.

A benzalkónium-kloridról ismert, hogy elszínezi a lágy kontaktlencsét. Kerülni kell a készítmény lágy kontaktlencsékkel való érintkezését! A szemcsepp alkalmazása előtt a lencsét ki kell venni, és csak 15 perccel a használat után szabad visszahelyezni.

Hogyan kell alkalmazni a LaprosEP Komb szemcseppet?

A megfelelő adagolást és a kezelés időtartamát a kezelőorvosa állapítja meg.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknek (beleértve az időkorúakat is) naponta 1 ízben 1 csepp az érintett szem(ek)be. Az adag ne haladja meg a napi egy cseppet szemenként.

Nem célszerű a LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazása naponta egy alkalomnál többször, mert a gyakoribb alkalmazás ronthatja a kezelés hatását.

Aki kontaktlencsét visel, vegye ki lencsét a LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazása előtt. A LaprosEP Komb becseppentése után várjon legalább 15 percet, mielőtt visszahelyezné kontaktlencsét.

Aki egyidejűleg más szemcseppet is használ, akkor a szemcseppek alkalmazása között legalább 5 percnél kell teltie.

Mi történik, ha az előírtnál több LaprosEP Komb-ot alkalmazott

Aki az előírtnál több LaprosEP Komb szemcseppet alkalmazott, kismértékű szemirritációt tapasztalhat, szemei könnyezhetnek, vagy bepirosodhatnak. Ezek a tünetek általában elmúlnak, de ha aggódik emiatt, kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

Mit tegyen, aki lenyelte a LaprosEP Komb szemcseppet

Aki véletlenül lenyelte a LaprosEP Komb szemcseppet, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ha nagy mennyiségű LaprosEP Komb szemcseppet nyelt le, hányinger, hasi fájdalom, fáradtság, kipirulás, szédülés és izzadás jelentkezhetnek.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a LaprosEP Komb szemcseppet

Ha egy napi csepegtetés kimaradna, és közel van a következő becseppentés ideje, ne pótolja az elmaradott adagot, hanem a következő, szokásos időpontban csepegtessen. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Aki abba akarja hagyni a LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazását, beszélje meg ezt kezelőorvosával.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a LaprosEP Komb is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatás jelentkezésekor általában tovább folytatható a szemcsepp alkalmazása, kivéve, ha a mellékhatás súlyos. Aki aggódik egy jelentkező mellékhatás miatt, forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. A LaprosEP Komb szemcsepp használatát ne hagyja abba anélkül, hogy erről beszélt volna orvosával.

Mint más helyileg alkalmazott szemészeti készítmény, a LaprosEP Komb szemcsepp hatóanyagai is felszívódnak a szervezetbe. Ez hasonló mellékhatásokat okozhat, mint a vénába

beadott és/vagy a szájon át bevett béta-blokkoló szerek alkalmazásakor tapasztalható. Helyi szemészeti alkalmazást követően a mellékhatások ritkábban fordulnak elő, mint amikor a gyógyszert szájon át veszik be vagy vénába adják.

A megfigyelt legsúlyosabb mellékhatások szisztémás jellegűek, köztük a szívritmuszavar, szívroham, szívelégtelenség, pangásos szívelégtelenség (a lábak és a lábfejek felgyülemelő folyadék miatti megdagadásával jár), agyi érbetegséggel kapcsolatos események (sztrók), az agy csökkent vérellátása. Ezek a mellékhatások a szemcsepp helyes alkalmazásával, becsep-pentés után a belső szemzug nyomásával kivédhetők.

Amennyiben az egész testre kiterjedő allergiás reakciókat, mint például bőr alatti duzzanat (mely megjelenhet az arcon és a végtagokon, és elzárhatja a légutakat, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat), illetve egyéb súlyos, hirtelen fellépő, életet veszélyeztető allergi-ás reakciót tapasztal, azonnal hagyja abba a LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazását, és for-
duljon kezelőorvosához.

A LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazásakor jelentett mellékhatásokat az alábbi felsorolás tartalmazza. A legfontosabb mellékhatás a szemszín fokozatos, maradandó megváltozásának a lehetősége. A LaprosEP Komb a szívműködésben is súlyos változásokat okozhat. Aki szívritmusában vagy szívműködésében változást észlel, beszéljen kezelőorvosával és mondja el, hogy LaprosEP Kombot használ.

A LaprosEP Komb szemcsepp alkalmazásakor az alábbi (elsősorban szemészeti) mellékhatások fordulhatnak elő:

- nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érintő) mellékhatások
 - a szem színének fokozatos megváltozása, a szem íriszként ismert színes részében a barna pigmentek mennyiségének növekedése miatt. A kevert szemszínűeknél (kékes-barna, szürkés-barna, sárgás-barna vagy zöldes-barna) a színváltozás valószínűbb, mint azoknál, akiknek a szemszíne egyszínű (kék, szürke, zöld vagy barna szeműek). A szemszín megváltozása éveket is igénybe vehet. A színváltozás maradandó lehet és feltűnőbb, ha a LaprosEP Komb szemcseppet csak az egyik szemben alkalmazza. Úgy tűnik, hogy a szemszín megváltozása nem okoz egyéb problémákat. A LaprosEP Komb-kezelés felfüggesztését követően a szem színének változása nem folytatódik;
- gyakori (10-ből kevesebb, mint 1 beteget érintő) mellékhatások
 - szemirritáció (égő, viszkető, szúró érzés a szemben vagy idegentest érzés) és szemfájdalom;
- nem gyakori (100-ból kevesebb, mint egy beteget érintő) mellékhatások
 - fejfájás,
 - a szem belőveltsége, kötőhártya-gyulladás (konjunktivitisz), homályos látás, fokozott könnyezés, a szemhéjak gyulladásai, szaruhártya rendellenességei,
 - bőrkiütések vagy viszketés (pruritusz).

További mellékhatások

Az alábbi mellékhatásokat nem a LaprosEP Komb szemcsepp, hanem két hatóanyagának egyikét (latanoprosztot vagy timololt) tartalmazó egyéb készítmények alkalmazása során figyelték meg. Ezért ezek is jelentkezhetnek azoknál, akik LaprosEP Komb szemcseppet használnak.

Az alábbi mellékhatásokat a latanoproszt alkalmazása mellett figyelték meg:

- a kezelt szem szempillái és a kezelt szem körüli pihezőrők megváltozása (meghosszabbodás, megvastagodás, sötétedés és számbeli növekedés), a szempillák növekedési irányának a megváltozása, szem körüli duzzanat, a szem színes részének a gyulladása (iritisz, uveitisz), duzzanat a szem hátsó részénél (makula ödéma), a szemfelszín gyulladása/irritációja (keratitisz), száraz szem, folyadékkal telt üreg a szem színes részében (írisz ciszta), fényérzékenység, beesett szemek;
- a szemhéjak bőrének a sötétedése;
- herpesz szimplex vírus (HSV) által okozott vírusos szemfertőzés kialakulása;
- asztma, asztma rosszabbodása, légszomj;
- szédülés;
- mellkasi szorító fájdalom (angina) súlyosbodása, szívdobogásérzés (palpitáció);
- ízületi fájdalom, izomfájdalom;
- mellkasi fájdalom.

Az alábbi mellékhatásokat a timolol (szemészeti célra alkalmazott béta-blokkolók) alkalmazása mellett figyelték meg:

- szisztémás allergiás reakció, beleértve csalánkiütés (kiütések, amelyek viszketnek), helyi vagy testszerte előforduló kiütés, viszketés;
- alacsony vércukorszint (hipoglikémia);
- álmatlanság, depresszió, rémálmok, emlékezetvesztés;
- ájulás egy bizonyos, az izmot érintő betegség jeleinek és tüneteinek súlyosbodása (miaszténia grávisz) szédülés, érzészavar (túszúráshoz hasonló érzés) és fejfájás;
- szemirritáció jelei és tünetei (égő, szúró, viszkető érzés, könnyezés, kipirosodás) szemhéjgyulladás, szaruhártya gyulladás, homályos látás, sebészeti filtrációt követően az ideghártya (retina) alatti, véreket tartalmazó réteg leválása, ami látási zavarokat okozhat, csökkent szaruhártya érzékenység, szemszárazság, a szemgolyó elülső rétegének károsodása (szaruhártya-erózió), a felső szemhéj csüngése (így a szem félig zárt marad), kettőslátás;
- fülzúgás;
- alacsony pulzusszám, mellkasi fájdalom, szívdobogás-érzet, vizenyő (ödéma), szívverés gyorsaságában bekövetkezett változás, szívbetegség, ami légzési nehézséggel társul;
- alacsony vérnyomás, Raynaud-jelenség, hideg kezek és lábak;
- légutak szűkülete (elsősorban azoknál a betegeknél, akik korábban már szenvedtek ebben a betegségben), nehézlégzés, köhögés;
- ízérzés zavara, hányinger, emésztési zavarok, hasmenés, szájszárazság, hasi fájdalom, hányás.
- hajhullás, fehér-ezüstös színű bőrkiütések (pikkelysömör jellegű kiütések) vagy a pikkelysömör fellángolása, bőrkiütés;
- nem testmozgás okozta izomfájdalom>
- szexuális zavar, nemi vágy csökkenése;
- gyengeség/fáradtság.

Hogyan kell a LaprosEP Komb-ot tárolni?

A fénytől való védelem érdekében a tartályt a dobozában kell tartani.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C), majd felbontás után legfeljebb 25°C-on tárolandó. Felbontás után maximum 4 hétig használható fel.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. január 16-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az ExtractumPharma zrt.

A kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2005. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdés és 1. számú melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A LaprosEP Komb 50 mikrogramm/ml + 5 mg/ml oldatos szemcseppnek a referencia-gyógyszerrel való egyenértékűségét a kérelmező igazolta. A referencia-készítmény a XALACOM 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp (Pfizer).

A készítmény hatóanyagai latanoproszt és timolol.

A LaprosEP Komb 50 mikrogramm/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp nyíltzugú glaucomában, illetve ocularis hypertensióban alkalmazható a szembelnyomás csökkentésére, ha β -blokkolók, proszttaglandinok vagy más szembelnyomást csökkentő gyógyszerek önmagukban nem bizonyultak hatásosnak.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp gyógyszerkészítmény latanoprosztot és timololt tartalmaz hatóanyagként.

A referencia-gyógyszerrel való egyenértékűségét fizikai-kémiai gyógyszerészeti vizsgálatokkal igazolták. A referencia készítmény a Xalacom oldatos szemcsepp (Pfizer).

II.2 Hatóanyag

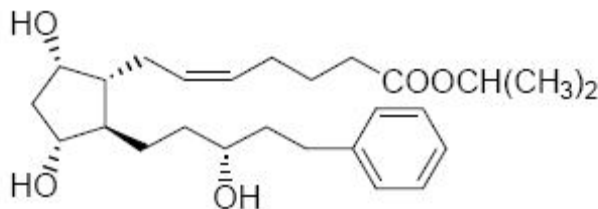
II.2.1 Latanoproszt

A latanoproszt hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező hatóanyagra vonatkozó alapadatok (Active Substance Master File) formájában nyújtotta be, mellékelve a hatóanyaggyártó hozzájárulását tanúsító nyilatkozatot.

Nemzetközi szabadnév (INN): latanoproszt

Kémiai név: izopropil-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidrox-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciklopentil]-5-heptenoát

Szerkezet:



A latanoproszt színtelen vagy halványsárga viszkózus olajszerű folyadék. Vízen gyakorlatilag oldhatatlan, etanolban bőségesen oldódik, jól oldódik etil-acetátban, izopropanolban, metanolban és oktanolban, nagyon jól oldódik acetonitrilben.

A molekula öt kiralitás-centrumot tartalmaz, polimorfíára nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos az Európai Gyógyszerkönyvben (Ph. Eur.), ezért a hatóanyaggyártó saját minőségi követelményeket dolgozott ki, mely a következőket tartalmazza: küllem, azonosságvizsgálat, optikai forgatóképesség, nehézfém-tartalom, szul-

fáthamu, egyedi és összes szennyezők, víztartalom, oldószer-maradékok, tartalmi meghatározás, mikrobiológiai vizsgálatok

A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q3A útmutatóval – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen vizsgált paraméterben sem észleltek jelentős változást. A javasolt csomagolóanyagban az újra-vizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

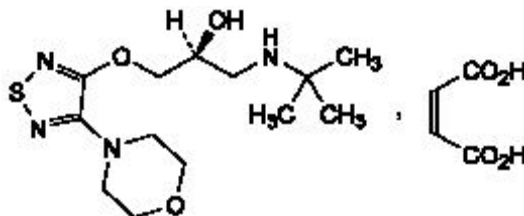
II.2.2 Timolol-maleát

A timolol-maleát hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): timolol-maleát

Kémiai név: [(2S)-1-[(1,1-dimetiletil)amino]-3-[[4-(morfolin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il]oxi]propán-2-ol (Z)-buténedioát

Szerkezet:



A timolol-maleát fehér vagy csaknem fehér kristályos por vagy szintelen kristályok. Vízen és etanolban (96%) oldódik.

Egy királis centruma van, polimorfiára nem hajlamos.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes CHMP útmutatóknak.

A hatóanyag-gyártásra vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradékra és újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való (GMP) megfelelőségét a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez (Xalacom[®]) alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt; melyet megfelelően dokumentáltak (a minőségi összetétel a referenciakészítménnyel azonos).

A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: benzalkónium-klorid, nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfát, injekcióhoz való víz, valamint nátrium-hidroxid és/vagy sósav az oldat pH-jának beállításához.

A termék külleme: tiszta, színtelen, steril, látható részecskéktől mentes oldat.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától garantált.

Összehasonlító szennyezésprofil- és fizikai-kémiai vizsgálatok (sűrűség, ozmolalitás, pH) eredményei igazolják a referencia termékkel való egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelősége bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur releváns gyógyszerformacikkelyének és az ICH Q6A iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A termék csomagolása: 2,5 ml oldat garanciazárast biztosító gyűrűvel ellátott, csavaros HDPE kupakkal lezárt LDPE fehér, steril cseppentős tartályba töltve. A tartály LDPE cseppentő felületben végződik. Egy cseppentős tartály dobozonként.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns irányelveknek megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratú időt, amennyiben a készítményt hűtőszekrényben (2-8 °C)-on tárolják. A készítmény felbontás után legfeljebb 25°C-on, fénytől védve tárolva 4 hétig használható.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A latanoprost és timolol farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem volt szükségesek a készítmény kockázat haszon arányának eldöntéséhez. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok farmakológiai tulajdonságairól. Szakirodalmon alapuló összefoglalás megfelel a vonatkozó európai hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A latanoprost proszttaglandin F2 α -analóg.

A timolol nem szelektív, beta-1 és beta-2 adrenerg receptor blokkoló.

Farmakodinamikai, farmakokinetikai, és toxikológiai jellemzőik jól ismertek, az európai unióban már elterjedt alkalmazásúak. Az azonos összetételű készítményekhez hasonlóak, és azokkal helyettesíthetők. Mind a latanoprost, mind a timolol széleskörben, és kombinációban is alkalmazott aktív anyag.

III.3 Farmakokinetika

A latanoprost hatóanyag inaktív isopropyl észterből a corneán keresztül jutva hidrolízissel válik aktív anyaggá.

Az intraokuláris nyomás 3-4 órával a becseppentés után csökken, és a hatásmaximum 8-12 órán keresztül tart, legalább 24 órán keresztül biztosítva az intraokuláris nyomáscsökkenést. Lokális szemészeti alkalmazás esetén praktikusán nincs metabolizmusa a szemben. A metabolizáció fő szerve a máj, legfontosabb metabolitjai a vizelettel ürülnek.

A timolol hatóanyag a szembe cseppentés után 1 órával eléri maximum-koncentrációját a csarnokvízben, és bár részben szisztémásan is felszívódik, a napi egyszer egy csepp mindkét szembe dózis a becseppentés után 10-20 perccel már kimutatható. Főleg a májban metabolizálódik, metabolitjai szintén a vizelettel ürülnek.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagokra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Új toxikológiai vizsgálatok elvégzése nem is volt indokolt mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

III.5 Környezetterhelési kockázat-bebecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat-bebecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok összefoglalása, megvitatása

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a latanoproszt és timolol kombináció farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp nyíltzugú glaucomában, illetve ocularis hypertensioban alkalmazható a szembelnyomás csökkentésére, ha β -blokkolók, prosztaglandinok vagy más szembelnyomást csökkentő gyógyszerek önmagukban nem bizonyultak hatásosnak.

A beadvány referens készítménnyel való egyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

A latanoproszt hatóanyag inaktív isopropyl észterből a corneán keresztüljutva hidrolízissel válik aktív anyaggá. Emberi vizsgálatok alapján két órával a becseppentés után eléri a körülbelül 30 ng/ml csúcst a csarnokvízben. Az introkuláris nyomás 3-4 órával a becseppentés után csökken, és a hatásmaximum 8-12 órán keresztül tart, legalább 24 órán keresztül biztosítva az intraokuláris nyomáscsökkenést. A latanoprost plazmaklírensze 0.40L/h*kg. Lokális szemészeti alkalmazás esetén praktikusán nincs metabolizmusa a szemben. A metabolizáció fő szerve a máj, legfontosabb metabolitjai a vizelettel ürülnek.

A timolol a szembe cseppentés után 1 órával eléri maximum-koncentrációját a csarnokvízben, és bár részben szisztémásan is felszívódik, a napi egyszer egy csepp mindkét szembe dózis mellett a plazmakoncentráció maximuma 1 ng/mL (300 μ g/nap), amely a becseppentés után 10-20 perccel már kimutatható. Metabolitjai szintén a vizelettel ürülnek, főleg a májban metabolizálódik.

A két hatóanyag együttes, kombinációban történő alkalmazásakor a latanoproszt koncentrációja a csarnokvízben magasabbnak bizonyult akár négy órán keresztül, mint monoterápiaként alkalmazva. Ennek ellenére nem figyeltek meg interakciót a timolol és latanoproszt között.

IV.2.2 Bioegyenértékűség

A LaprosEP Komb 50 mikrogramm/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp készítménnyel a kérelmező bioegyenértékűségi vizsgálatot a referens készítménnyel (XALACOM 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp, Pfizer) való összehasonlítás céljából nem végzett a CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** iránymutató II. mellékletének a helyileg alkalmazott és helyi hatású készítményekre vonatkozó tájékoztatója alapján, ugyanis a LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp

- a referenciatermékhez képest az azonos hatóanyagokat azonos koncentrációban tartalmazza;

- minőségi összetétele a segédanyagok tekintetében is azonos a referens készítménnyel;
- mindkettő vizes oldat.

IV.3 Farmakodinámia

A latanoproszt/timolol kombináció hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Nem nyújtottak be új adatot a klinikai biztonságosságra vonatkozóan, azonban nem várható, hogy ez különbözik a referens készítmény klinikai biztonságosságától.

IV.6 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	• fokozott írisz pigmentáció • kötőhártya vérbőség • cisztoid makula ödéma • homályos látás • szemirritáció • szív- és keringési rendszer betegségek súlyosbodása (aritmia, bradikardia, szívelégtelenség, angina pectoris, szívmegállás) • bronchospasmus, nehézlégzés • asztma súlyosbodása • anafilaxiás reakciók • depresszió • bizonyos klinikai tünetek elfedése (hipertireózis, hipoglikémia/diabetes) • kardiális hatással rendelkező gyógyszerekkel való kölcsönhatás • szemészeti hatással rendelkező gyógyszerekkel való kölcsönhatás

Fontos lehetséges kockázatok	szájon át történő véletlen bevétel
Hiányzó információ	- alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél - terhesség - alkalmazása gyulladásos, neovascularis vagy krónikus zártzúgú glaukóma, pseudophakiás betegek nyíltzúgú glaukómája és pigmentglaukóma esetén

A kockázatsökkentő intézkedések összefoglaló táblázata

Jelentős azonosított kockázatok

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
Fokozott írisz pigmentáció	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az Alkalmazási előírás 4.4. fejezete ír az írisz hártya színezőanyagai közül a barna anyag felhalmozódásáról és a következményeként kialakuló szemszínváltozásról. Az alkalmazási előírás 4.8. fejezete ezt, mint nagyon gyakori mellékhatást említi. <u>Betegájékoztató:</u> A Betegájékoztató 4. pontja ismerteti, hogy a szemben felhalmozódó barna festékanyag a szemszín megváltozását okozza. A vegyes szemszínű betegeknél (kék-barna, szürke-barna, sárga-barna, zöld-barna) jobban észrevehető a változás, mint az egységes szemszínűeknél (kék, szürke, zöld vagy barna). A szemszín változás kifejeződése több éves folyamat, mely állandósul és jobban észrevehető, ha csak az egyik szemet kezelik a szemcseppel. Ehhez a változáshoz nem kapcsolódik más, szemet érintő elváltozás. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés:</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Kötőhártya vérbőség	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u>	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

	Az Alkalmazási előírás 4.9 része a kötőhártya vérbőséget a latanoproszt túladagolás ismert tüneteként említi. <u>Betegtájékoztató:</u> A Betegtájékoztató 4. fejezetében, mint mellékhatás szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatcsökkentési intézkedés:</u> A készítmény csak vényre kapható!	
Cisztoid makula ödéma	A rutinszerű kockázatcsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az Alkalmazási előírás 4.4 pontja szerint makula ödémáról, illetve cisztoid makula ödémáról számoltak be a kezelések alatt főként aphakiás, sérült hátsó lencsetokú, pszeudoaphakiás betegek esetében vagy olyan betegeknél, akik makula ödémára hajlamosító tényezőkkel rendelkeztek. Ezeknél a betegeknél a készítmény csak óvatosan alkalmazható. Az Alkalmazási előírás 4.8 pontja, mint ismert mellékhatást idézi. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 4. fejezetében, mint mellékhatás szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatcsökkentési intézkedés:</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatcsökkentő intézkedés
Homályos látás	A rutinszerű kockázatcsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.7 pontja szerint a LaprosEP Komb szembe cseppentésekor előfordulhat átmeneti homályos látás. Amíg ez el nem múlik, a betegek ne vezessenek gépjárművet vagy ne kezeljenek gépeket. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 2. fejezetében (Gépkocsivezetés és veszélyes gépek használata) ez figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatcsökkentési intézkedés:</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatcsökkentő intézkedés
Szemirritáció	A rutinszerű kockázatcsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését.	Nem szükséges további kockázatcsökkentő intézkedés

	Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4 fejezete felhívja a figyelmet arra, hogy a készítmény benzalkónium-klorid tartósítót tartalmaz, mely szemirritációt okozhat. Az Alkalmazási előírás.4.8 fejezete említi ezt a tünetet, mint mellékhatást. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés:</u> A készítmény csak vényre kapható!	
Szív- és keringési-rendszer betegségek súlyosbodása (aritmia, bradikardia, szívelégtelenség, angina pectoris, szívmegállás)	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.8 pontja szerint, mint a legtöbb helyileg alkalmazott szemészeti gyógyszer, a timolol is felszívódik a szisztémás keringésbe. Hasonló mellékhatások alakulhatnak ki, mint a szisztémás béta-blokkolók alkalmazásakor. Helyi szemészeti alkalmazás során a szisztémás mellékhatások előfordulása ritkább, mint szisztémás alkalmazás esetében. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Bronchospasmus, nehézlégzés	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az Alkalmazási előírás 4.4. fejezete szerint néhány béta-blokkoló szemészeti alkalmazását követően asztmás betegeknél légzőszervi reakciókat jelentettek - beleértve a bronchospasmus miatti halált is. A LaprosEP Komb-ot óvatosan kell alkalmazni enyhe / közepes súlyos krónikus obstruktív légúti megbetegedésben (COPD) szenvedő betegeknél, és csak akkor, ha a potenciális előnyök meghaladják a lehetséges kockázatot. Az alkalmazási előírás 4.8 pontja leírja	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

	bronchospasmus és diszpnóé előfordulását, mint mellékhatást különösen már előzetesen is fennálló bronchospasztikus betegség esetén. Az alkalmazási előírás 4.8 pontja említi ezeket, mint a timolol túladagolás tüneteit. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepelnek ezek a tünetek. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	
Asztma súlyosbodása	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az Alkalmazási előírás 4.4. fejezete szerint néhány béta-blokkoló szemészeti alkalmazását követően asztmás betegeknél légzőszervi reakciókat jelentettek - beleértve a bronchospasmus miatti halált is. A LaprosEP Komb-ot óvatosan kell alkalmazni ezekben az esetekben. Az Alkalmazási előírás 4.8. fejezete leírja, mint mellékhatást. <u>Betegtájékoztató:</u> A Betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés, a 4. fejezetben, mint mellékhatás szerepelnek ezek a tünetek. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Anafilaxiás reakciók	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4. fejezete szerint azon béta-blokkolóval kezelt betegek, akik kórtörténetében atópia vagy különböző allergénnel szembeni súlyos anafilaxiás reakció szerepel, az ilyen allergénnel szembeni ismételt találkozás esetén fokozott allergiás reakciót tapasztalhatnak. <u>Betegtájékoztató:</u> A betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés, a 4. fejezetben, mint mellékhatás szerepelnek ezek a tünetek. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

Depresszió	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.5. fejezete szerint depresszió alakulhat ki timolol és CYP2D6 inhibitorok együttdadása esetén. Az alkalmazási előírás 4.8 pontja említi, mint mellékhatást. <u>Betegtájékoztató:</u> A Betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés, a 4. fejezetben, mint mellékhatás szerepel a depresszió. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Bizonyos klinikai tünetek elfedése (hipertireózis, hipoglikémia/ diabetes)	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4 pontja felhívja a figyelmet arra, hogy spontán hipoglikémiában, labilis cukorbetegségben vagy hipertireózisban szenvedő betegek tüneteit elfedheti a kezelés. Az alkalmazási előírás 4.4 pontja, mint mellékhatást ismerteti. <u>Betegtájékoztató:</u> A Betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Kardiális hatással rendelkező gyógyszerekkel való kölcsönhatás	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 fejezete ismerteti ezeket az interakciókat. A timololt CYP2D6 gátlókkal (például kinidin, fluoxetin, paroxetin) együtt alkalmazva a szisztémás béta-blokkoló hatás (pl.: csökkent szívfrekvencia, depresszió) fokozódásáról számoltak be. <u>Betegtájékoztató:</u> Ezek a kölcsönhatások a Betegtájékoztató 2. feje-	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

	zetében, mint figyelmeztetés szerepelnek. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	
Szemészeti hatással rendelkező gyógyszerekkel való kölcsönhatás	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 fejezete ismerteti, hogy az intraokuláris nyomás paradox fokozódásáról számoltak be két proszttaglandin-analóg egyidejű szemészeti alkalmazásakor, ezért két vagy több proszttaglandin-tartalmú készítmény, proszttaglandin-analóg vagy proszttaglandin-származék egyidejű alkalmazása nem javasolt. <u>Betegtájékoztató:</u> Ezek a kölcsönhatások a Betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepelnek. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

Fontos lehetséges kockázatok

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
Szájon át történő véletlen bevétel	Rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.9 fejezete leírja, hogy ha a szemcsepp véletlenül szájon át a szervezetbe jut, terápiaként gyomormosást és tüneti kezelést kell alkalmazni, továbbá a latanoproszt erősen metabolizálódik a májon keresztül. A szisztémás timolol túladagolás tünetei: bradikardia, hipotenzió, bronchospasmus, szívmegállás. Ha ezek a tünetek jelentkeznek, tüneti, illetve szupportív kezelést kell alkalmazni. A latanoproszt túladagolás hányingert, hasi fájdalmat, szédülést, fáradékonytságot, hőhullámokat, izzadást okozhat. Ezek a tünetek gyengék vagy közép súlyosak, és beavatkozás nélkül elmúlnak, 4 órán belül. <u>Betegtájékoztató:</u> Ez a kockázat a Betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel.	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

	<u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	
--	---	--

Hiányzó információk

Gyógyszerbiztonsági aggály	Rutin kockázatsökkentő intézkedések	Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések
Alkalmazás gyermekek és serdülők esetében	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás</u> Az alkalmazási előírás 4.2 pontja leírja, hogy a készítmény biztonságos alkalmazását és hatékonyságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. <u>Betegtájékoztató:</u> A kockázat a betegtájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés
Terhesség	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az Alkalmazási előírás 4.6 fejezete ismerteti, hogy: <i>Latanoproszt:</i> A készítmény biztonságos alkalmazását humán terhességben nem vizsgálták. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert. <i>Timolol:</i> A timolol terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. A szisztémás felszívódás csökkentése érdekében alkalmazható módszerek a 4.2 pontban olvashatóak. A timolol a terhesség ideje alatt nem alkalmazható, csak egyértelműen indokolt esetben. <u>Betegtájékoztató:</u>	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

	A kockázat a betegájékoztató 2. fejezetében, mint figyelmeztetés szerepel. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	
Alkalmazás gyulladásos, neovascularis vagy krónikus zártzugú glaukóma, pszeudophakiás betegek nyíltzugú glaukómája és pigmentglaukóma esetén	A rutinszerű kockázatsökkentő intézkedések magukban foglalják a kísérőiratok rendszeres felülvizsgálatát, és a beérkező információk folyamatos farmakovigilanciái értékelését. Ez a kockázat a következő helyeken szerepel a kísérőiratokban: <u>Alkalmazási előírás:</u> Az alkalmazási előírás 4.4 fejezete ismerteti, hogy nincs, vagy csak kevés a tapasztalat e betegségekben szenvedő betegek latanoproszttal történő kezelésével kapcsolatban. <u>Egyéb rutin kockázatsökkentési intézkedés</u> A készítmény csak vényre kapható!	Nem szükséges további kockázatsökkentő intézkedés

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén az egyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp egyenértékűségét az originálisnak tekinthető referens Xalacom 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcseppel (Pfizer) a kérelmező bizonyította.

Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

A beadvány a latanoproszt/timolol kombináció generikus készítménye.

A kért javallat: a LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp nyíltzugú glaucomában, illetve ocularis hypertensióban alkalmazható a szembelnyomás csökkentésére, ha β -blokkolók, proszttaglandinok vagy más szembelnyomást csökkentő gyógyszerek önmagukban nem bizonyultak hatásosnak.

A LaprosEP Komb 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcsepp egyenértékűségét a referensként választott, originálisnak tekinthető Xalacom 0,05 mg/ml + 5 mg/ml oldatos szemcseppel (Pfizer) a kérelmező megnyugtatóan bizonyította.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A kombinációra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a készítmény terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, szakorvosi/kórházi diagnózist követő járóbeteg-ellátásban alkalmazható gyógyszer

Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: