



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

TodEP szuszpenziós szemcsepp (dexametazon, tobramicin)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: ExtractumPharma zrt.

Kelt: 2015. szeptember 29.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Dexametazon	10
II.2.2 Tobramicin	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	12
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	13
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	14
III.2 Farmakológia	14
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	15
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	17
IV.2 Farmakokinetika	17
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság	18
IV.5 Klinikai biztonságosság	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	21
V.2 Osztályozás	21
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	22
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a TodEP szuszpenziós 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: 1 mg/ml dexametazon és 3 mg/ml tobramicin.

Egyéb összetevők: benzalkónium-klorid, nátrium-edetát, tiloxapol, hidroxietilcellulóz, nátrium-klorid, vízmentes nátrium-szulfát, kénsav (pH-beállításhoz), nátrium-hidroxid (pH-beállításhoz) és tisztított víz.

5 ml steril szuszpenzió, amely egyetlen fehér LDPE tartályt tartalmazó csomagolásban, fehér LDPE cseppentőbetéttel ellátott, garanciazárást biztosító fehér HDPE csavaros kupakkal kerül forgalomba.

A TodEP szemcsepp kombinációs készítmény, hatóanyagai közül a dexametazon a szemgyulladások kezelésére szolgáló kortikoszteroid, a tobramicin a szemfertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum.

A TodEP szemcsepp a szemfelszín (kötőhártya és szemhéj) és a szem elülső részének (azaz a szaruhártya, a sugártest és az érhártya) bakteriális fertőzése vagy annak gyanúja esetén a gyulladás és a fertőzés kezelésére szolgál abban az esetben, ha szteroid adása indokolt; továbbá a szürke hályog-műtétekkel összefüggő fertőzések megelőzésére is alkalmas.

A TodEP szemcsepp felnőttek és 2 éves vagy ennél idősebb gyermekek kezelésére használható.

Tudnivalók a TodEP szemcsepp alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a TodEP-et

- aki allergiás (túlérzékeny) a tobramicinre, dexametazonra vagy a gyógyszer egyéb összetevőire,
- akinek herpeszes szaruhártya gyulladás (herpesz simplex keratitisz), himlő, bárányhimlő vagy bármely más vírusos szemfertőzése van,
- akinek gombás szemfertőzése van,
- akinek tuberkulózisos szembetegsége van,
- akinek Chlamydia okozta szembetegsége van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- Aki allergiás reakciókat, mint például szemhéjviszketést, duzzanatot vagy szemvörösséget tapasztal a TodEP szemcsepp alkalmazásakor, ne használja tovább, és forduljon

kezelőorvosához. Ez az allergiás érzékenység más helyi vagy szisztémás aminoglikozid típusú antibiotikummal szemben is előfordulhat.

- Ha a tünetek rosszabbodnak, vagy hirtelen visszatérnek, konzultálni kell a kezelőorvossal. Aki a készítményt alkalmazza, az fogékonyabb lehet a szemfertőzésekre.
- Aki a TodEP szemcseppel egy időben egyéb antibiotikus kezelésben részesül, ideértve a szájon át alkalmazandó készítményeket is, beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Aki hosszabb ideig alkalmazza a TodEP szemcseppet,
 - még fogékonyabb lehet a szemfertőzésekre,
 - megemelkedhet szemnyomása, zöld hályog (glaukóma) alakulhat ki,
 - szürke hályog (katarakta) alakulhat ki.
- Aki cukorbeteg, tájékoztassa kezelőorvosát, mivel az emelkedett szem-belnyomás és a szürke hályog kialakulásának kockázata fokozott az arra hajlamos betegeknél.
- A TodEP szemcsepp alkalmazásának ideje alatt rendszeresen ellenőriztetni kell a szem-belnyomását. Erről ki kell kérni a kezelőorvos tanácsát. Ez különösen fontos gyermekek esetében, mivel a kortikoszteroid által kiváltott szem-belnyomás megemelkedésének mértéke nagyobb lehet gyermekeknél, és korábban előfordulhat, mint a felnőtteknél.
- A szemben alkalmazott szteroidok késleltethetik a szaruhártyasebek gyógyulását.
- A kortikoszteroidok elfedhetik a fertőzés klinikai tüneteit.
- A hatások ritkán terjednek ki az egész szervezetre. A kortikoszteroidok lassíthatják a gyermek növekedését, különösen magasabb dózisok és hosszan tartó kezelés során.
- Akinek a szem szöveteit (szaruhártyát vagy a kötőhártyát) elvékonyító betegsége van, a kortikoszteroidok helyi alkalmazása a szemgolyó átfürödését okozhatja.
- A kezelést nem szabad túl korán abbahagyni. Antibiotikus vagy nagy dózisú szemészeti kortikoszteroidokkal történő kezelés hirtelen abbahagyásakor az eredeti betegség újra kiújulhat.
- Aki fogamzó képes korú nő és fennáll a teherbeesés lehetősége, annak a kezelés alatt megfelelő fogamzásgátlás szükséges.

Kontaktlencse

Kerülni kell a TodEP lágy kontaktlencsével történő érintkezését. Kontaktlencse viselése szemfertőzések és szemgyulladás kezelése alatt nem ajánlott, mivel súlyosbíthatja az állapotot.

A TodEP szemcsepp benzalkónium-kloridot tartalmaz

A TodEP szemcsepp benzalkónium-kloridot tartalmaz, amely szemirritációt okozhat, és elszínezheti a lágy kontaktlencsét. Ezért is kerülni kell a lágy kontaktlencsével történő érintkezést. Ha a kezelőorvos engedélyezte a kontaktlencsék viselését, a TodEP szemcsepp alkalmazása előtt ki kell venni azokat, majd legalább 15 percet várni az adag becseppentése után, s ez után kell visszahelyezni a kontaktlencsét.

Gyermekek

A szem-belnyomás gyakori ellenőrzése javasolt. Ez különösen dexametazon tartalmú gyógyszerekkel kezelt gyermekek esetében fontos, mivel a szteroid által kiváltott szem-belnyomás-

emelkedés mértéke 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél magasabb lehet, és korábban is előfordulhat, mint felnőttek esetében.

A TodEP szemcsepp biztonságosságát és hatásosságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a TodEP szemcsepp

Aki egynél több szemészeti készítményt használ, várjon 15 percet az egyes alkalmazások között. A szemkenőcsöket alkalmazza utolsónak.

Ezen kívül feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ugyanis a helyileg alkalmazott nem-szteroid gyulladáscsökkentők ismertek a sebgyógyulást késleltető hatásukról. Ezek lokális szteroidokkal való egyidejű alkalmazása nehezítheti a szaruhártya gyógyulási folyamatait.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

A TodEP terhesség alatt csak a kezelőorvos javaslatára, abban az esetben használható, ha a várható előny felülmúlja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás alatt a TodEP használata nem javasolt, mérlegelni kell a szoptatás vagy a kezelés felfüggesztését.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mint bármely szemcsepp, a TodEP is okozhat homályos látást és átmeneti látászavarokat. Amíg ez el nem múlik, nem szabad vezetni vagy bármilyen eszközt vagy gépet használni.

Hogyan kell alkalmazni A TodEP szemcseppet?

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknél

Általános napi adagja: 4-6 óránként egy vagy két csepp a kötőhártyaszákba cseppentve. A kezelés első 24-48 órájában az adag 2 óránként 1 vagy 2 cseppre emelhető. A klinikai tünetek javulásával fokozatosan kell az adagolás gyakoriságát csökkenteni. A terápiát nem szabad idő előtt megszakítani.

Alkalmazása gyermekeknél

2 éves vagy 2 évnél idősebb gyermekek esetében az adagolás a felnőttek adagolásával azonos.

Csak akkor szabad mindkét szembe cseppenteni a TodEP-et, ha az orvos erre utasítást adott.

A kezelőorvos tájékoztatást ad a TodEP alkalmazásának időtartamáról. Nem szabad a kezelést túl korán abbahagyni.

A TodEP csak szemcseppként használható. A becseppentés technikája részletesen szerepel a betegtájékoztatóban.

Mit tegyen, aki az előírtnál több TodEP-et alkalmazott?

Öblítse ki langyos vízzel. Ne alkalmazza a szemcseppet gyakrabban, mint ahogy azt kezelőorvosa tanácsolta.

Mit tegyen, aki elfelejtette alkalmazni a TodEP-et?

Folytassa a kezelést a tervezett következő adaggal. Mindamellett, ha már közel van a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza a szokásos adagolási sémájához. **Ne** alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Mi történik, ha a beteg idő előtt abbahagyja a TodEP alkalmazását?

Ismételten fellángolhat a gyulladás vagy a fertőzés, ha idő előtt abbahagyja a kezelést. Orvosi utasítás nélkül nem hagyható abba hirtelen a készítmény alkalmazása. Lehetséges, hogy az orvos fokozatosan akarja majd csökkenteni az alkalmazott adagot, hogy ez által is csökkenjen a nem kívánt hatások kialakulásának lehetősége.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a TodEP szuszpenziós szemcsepp is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nem gyakori mellékhatások (100 kezelt emberből legfeljebb 1 embernél fordulhatnak elő):

- Hatások a szemben: megemelkedett szem-belnyomás, szemfájdalom, szemviszketés, kellemetlen érzés a szemben, szemirritáció, kötőhártya-duzzanat, idegentest-érzés a szemben.
- Általános hatások: fejfájás, a gége izmainak görcse, orrfolyás.

Ritka mellékhatások (1000 kezelt emberből legfeljebb 1 embernél fordulhatnak elő):

- Hatások a szemben: a szemfelszín gyulladása, szemallergia, homályos látás, szemszárazság, szemvörösség.
- Általános hatások: ízérzés megváltozása

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (ez a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- Hatások a szemben: szemhéj duzzanat, szemhéj vörösség, a pupillatágulat, fokozott könnytermelés.

- Általános hatások: allergia (túlérzékenység), szédülés, hányinger, kellemetlen érzés a hasi tájékon, kiütés, viszketés, az arc duzzanata.

Hogyan kell a TodEP szemcseppet tárolni?

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Hűtőszekrényben nem tartható.

A szemcsepp állítva tárolandó, és használat előtt felrázandó!

Az első felbontás után 28 napig használható! Célszerű a felbontás dátumát felírni a dobozra, vagy a betegtájékoztató rendelkezésre álló, erre megfelelő rovatába (lásd 5. pont).

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a TodEP szuszpenziós szemcsepp forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. augusztus 25-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló 2001/83/EK irányelvének 10 cikk (3) bekezdése, és I. melléklet II. rész 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 7.§ (7) bekezdése és 1. számú melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a TodEP szuszpenziós szemcsepp készítményre 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 forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (7) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, hibrid beadvány) került kiadásra. A kérelem referens gyógyszerrel való alapvető hasonlóságon alapul. A 2001/83/EK irányelv 10. cikk (3) bekezdése alapján abban az esetben, amikor a bioegyenértékűség biohasznosulási tanulmányok révén nem igazolható, a kérelmezőnek meg kell adnia a megfelelő nem-klinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményét. A beadvány e követelménynek a nem-klinikai dokumentációban megtalálható lokális tolerancia vizsgálat elvégzésével tesz eleget.

A referens készítmény az Egyesült Királyságban 2001-ben engedélyezett Tobradex 3 mg/ml 1 mg/ml Eye Drops, Suspension (Alcon Laboratories UK, Ltd.) termék, amelynek magyarországi megfelelője a Tobradex szuszpenziós szemcsepp Alcon Hungária Kft. készítménye 1992-től.

A készítmény hatóanyagai a dexametazon és a tobramicin.

A TodEP szuszpenziós szemcsepp javallatai: szemészeti gyulladásos folyamatok megelőzésére és kezelésére ajánlott abban az esetben, ha a szteroid alkalmazása indokolt, illetve bakteriális szemészeti fertőzés vagy annak kockázata áll fenn, továbbá a szürkehályog-műtéttel összefüggő fertőzés megelőzésére és kezelésére felnőtteknél és 2 éves vagy 2 évnél idősebb gyermekeknél.

A szemészeti szteroidok a palpebralis és bulbaris conjunctiva, a cornea, valamint a szegély elülső szegmensének gyulladásos állapotainak kezelésére javallottak, amikor a szteroid használatával járó kockázat elfogadott bizonyos fertőző conjunctivitisek kezelésére, az ödéma és a gyulladás csökkentésének érdekében. Alkalmazásuk ajánlott még krónikus anterior uveitis, valamint kémiai anyagok, sugárzás, vagy égés, illetve idegentest penetráció miatt kialakult cornea sérülések kezelésére.

Antibiotikum komponenst tartalmazó kombináció alkalmazása ajánlott felületi szemfertőzések komoly veszélye esetén, vagy ha feltételezhető a baktériumok elszaporodása a szemben.

A javallatok és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

I. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A TodEP szuszpenziós szemcsepp gyógyszerkészítmény dexametazont és tobramicint tartalmaz hatóanyagként.

A beadvány jogalapja: hibrid. A referens készítmény a Magyarországon 1992-ben engedélyezett Tobradex szuszpenziós szemcsepp (Alcon Hungária Kft.). A referencia-gyógyszerrel való kémiai-gyógyszerészeti egyenértékűséget megfelelő vizsgálatokkal igazolták.

II.2 Hatóanyagok

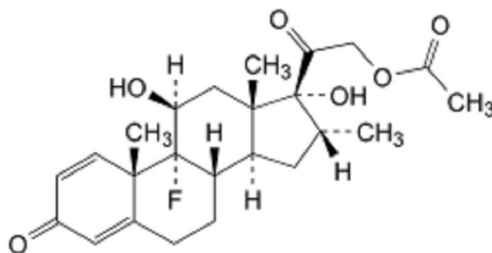
II.2.1 Dexametazon

A dexametazon hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): dexametazon

Kémiai név: 9-fluor-11 β ,17,21-trihidroxi-16 α -metilpregna-1,4-dién-3,20-dion

Szerkezet:



A dexametazon fehér vagy csaknem fehér kristályos por, vízben gyakorlatilag nem oldódik, vízmentes etanolban mérsékelten oldódik, metilén-kloridban kevésbé oldódik. A molekula polimorfiára nem hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos optikai izomer keletkezik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus oldószer-maradéokra, nehézfémre és szulfáthamura.

A minőségi előírás a gyógyszerkönyvi követelményeken túl a hatóanyag csekély oldékonysága miatt a részecskeméret-eloszlásra is megállapított követelményt.

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 készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (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.

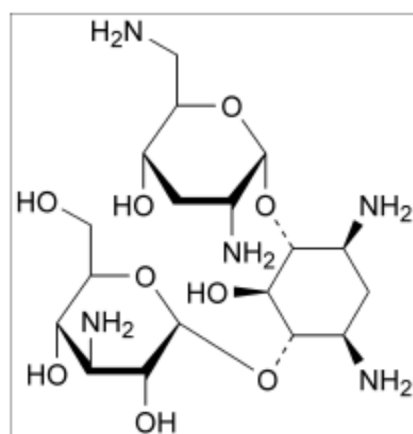
II.2.2 Tobramicin

A tobramicin hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező CEP formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): tobramicin

Kémiai név: 4-O-(3-amino-3-dezoxi- α -D-glükopiranozil)-6-O-(2,6-diamino-2,3,6-tridezoxi- α -D-ribo-hexopiranozil)-2-dezoxi-L-sztreptamin

Szerkezet:



A tobramicin fehér vagy csaknem fehér por, vízben bőségesen oldódik, etanolban (96 %) alig oldódik, éterben és kloroformban gyakorlatilag oldhatatlan. A molekula kiralitás-centrumokat tartalmaz és polimorfíra hajlamos. A gyártó adatokkal igazolta, hogy a gyártás során mindig azonos optikai izomer és polimorf módosulat keletkezik.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az EDQM a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus szennyezőkre, oldószer-maradékokra és újravizsgálati időre. Továbbá a tanúsítvány garantálja, hogy a hatóanyag mentes a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától.

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 készítménygyártó.

A hatóanyag megfelel az EMA genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újra-vizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

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

II.3 Gyógyszerkészítmény

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens készítményhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. 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-edetát, tiloxapol, hidroxietilcellulóz, nátrium-klorid, vízmentes nátrium-szulfát, kénsav, nátrium-hidroxid, tisztított víz.

A készítmény külleme: fehér, homogén, steril szuszpenziós szemcsepp.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil-vizsgálatok eredményei igazolják a referencia készítménnyel való *in vitro* 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 készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény 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 szemcsepp csomagolása: fehér LDPE tartály, fehér, LDPE cseppentős feltéttel és fehér, csavaros, garanciazáras HDPE kupakkal ellátva.

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

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 év lejáratit időt. A készítmény legfeljebb 25 °C-on tárolandó, állítva. Hűtőszekrényben nem tárolható. Használat előtt felrázandó. Felbontás után 28 napig tárolható.

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

II.3 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A TodEP szuszpenziós szemcsepp minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratit idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A dexametazon és a tobramicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek. A beadvány jogalapja hibrid, mert a bioegyenértékűség biohasznosulási tanulmányok útján nem igazolható. A 2001/83/EK irányelv 10. cikk (3) bekezdése alapján ebben az esetben a kérelmezőnek be kell nyújtani a megfelelő nem-klinikai vagy klinikai vizsgálatok eredményét. A beadvány e követelménynek a toxikológiai lokális tolerancia vizsgálat elvégzésével tesz eleget.

A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságairól. A toxikológiai szakirodalmi adatokat a kérelmező kiegészítette saját lokális tolerancia vizsgálatával. Ilyen, szakirodalmon és saját vizsgálaton alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A kortikoszteroidok számos mechanizmuson keresztül befolyásolják a gyulladásra adott választ. Az erekre kifejtett összehúzó hatásukkal csökkentik a permeabilitást és a gyulladást követő neovaszkularizációt. Ez utóbbira kifejtett gátló hatásuk révén a helyi szteroidok segítenek megakadályozni az ereknek a szaruhártyába történő belenövekedését, ami látáskorlátozó tényező lehet az akut fertőzés megszűnését követően.

Az együttesen alkalmazott terápia jótékony hatását mérlegelni kell a baktériumok, vírusok és gombák okozta fertőzésekkel szembeni csökkent rezisztencia kockázatával szemben, illetve annak figyelembevételével, hogy a kortikoszteroidok elnyomják a fertőzések és túlérzékenységi reakciók jeleit és tüneteit.

A tobramicin számos aerob Gram-negatív és néhány aerob Gram-pozitív baktérium ellen hatékony.

A szemészeti kortikoszteroidok között a gyulladásgátló aktivitás tekintetében a dexametazon a fluorometolont követően a második helyen áll.

III.3 Farmakokinetika

Szemészeti alkalmazást követően a dexametazon 1-2 órán belül eléri maximális koncentrációját a szaruhártyában és az elülső szemcsarnokban. A plazma felezési idő megközelítően 3 óra. A dexametazon metabolitok formájában eliminálódik.

A kortikoszteroid és antibiotikum együttes adagolásával megfelelő cornealis szint érhető el állati modelleken.

III. 4 Toxikológia

A hatóanyagokra vonatkozóan a lokális tolerancia vizsgálaton kívül új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyagai jól ismert vegyületek, ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

Egy dexametazon/tobramicin szemcseppel végzett ismételt dózis-toxicitási vizsgálat szisztémás kortikoszteroid hatásokat mutatott nyulakban; ennek klinikai relevanciája azonban elenyésző, mivel a humán expozíciónál jelentősebb dózisok esetében fordult elő.

Állatokon végzett vizsgálatokban a kortikoszteroidokat teratogénnek találták. A 0.1%-os dexametazon szemészeti adagolása a magzati rendellenességek 15.6%-os és 32.3%-os incidenciáját okozta vemhes nyulak két csoportjában. Krónikus szisztémás dexametazon terápia patkányokban magzati növekedési retardációt és megnövekedett mortalitást okozott.

Reprodukciós vizsgálatokat hajtottak végre patkányokon és nyulakon tobramicin 100 mg/kg/nap parenterális dózisaig, ami nem mutatta a termékenység károsodását.

Lokális tolerancia

A dexametazon/tobramicin kombináció helyi alkalmazásának biztonságosságát helyi tolerancia vizsgálattal is alátámasztották egyszeri dózist alkalmazva nyulakban, összehasonlítva a kérelmezett készítmény és az Alcon Tobradex készítmény potenciális irritatív és korrozív hatását.

A vizsgálandó anyagok 0.1 ml-ét hat nyúl jobb szemének conjunctiva-zsákjába injektálták, míg a bal szemet kontrollként alkalmazták. A szemeket a teszt megkezdése előtt 24 órán belül, majd ezt követően 1, 24, 48 és 72 óra múlva vizsgálták. A vizsgálatok eredményeképpen léziókat a szemekben nem regisztráltak, így levonható az a következtetés, hogy egyik készítmény sem fejtett ki irritatív vagy korrozív hatást a nyulak szemében.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai irányelvnek (EMEA/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 megbeszélése

A benyújtott szakirodalmi összefoglalók és a saját lokális tolerancia vizsgálat a dexametazon és tobramicin farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek. A TodEP szuszpenziós szemcsepp gyógyszerkészítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A TodEP szuszpenziós szemcsepp dexametazont és tobramicint tartalmazó, szemészeti gyulladásos folyamatok megelőzésére és kezelésére ajánlott készítmény.

A beadvány hibrid, a referens készítménnyel való kémiai–gyógyszerészeti egyenértékűség igazolására és a lokális tolerancia tekintetében a referens készítménnyel való állatkísérletes összehasonlítására.

IV.2 Farmakokinetika

Dexametazon

A szürkehályog-műtéten átesett betegeknél becseppentést követően vizsgálták a dexametazon ocularis hasznosulását.

A maximális átlagos csarnokvízszint két órán belül érte el a kb. 30 ng/ml koncentrációt. A koncentráció 3 óra elteltével csökkent a felére.

A dexametazon eliminációval ürül. A dózis kb. 60%-a 6- β -hidroxi-dexametazon formában ürül a vizelettel. Változatlan formában nem található meg a vizeletben. A plazma eliminációs felezési ideje relatíve rövid, 3-4 óra. A dexametazon kb. 77-84%-ban kötődik az albuminhoz. A clearance 0,111-0,225 l/óra/kg között van, a disztribúció tartománya 0,576-1,15 l/kg. A dexametazon per os biohasznosulása kb. 70%.

Tobramicin

A 3 mg/ml koncentrációjú tobramicin-tartalmú szemcsepp lokális szemészeti alkalmazását követően a szisztémás tobramicin expozíció alacsony. A tobramicin plazmaszintje 12-ből 9 esetben nem volt mérhető, amikor egymást követő két napon át tartó kezelés során napi 4-szer cseppentettek 1 cseppet a 0,3% tobramicint és 0,1% dexametazont tartalmazó szemészeti szuszpenzióból. A legmagasabb mérhető érték 0,25 μ g/ml volt, ami 8-szor kisebb a nephrotoxicitási határértékként ismert 2 μ g/ml koncentrációnál.

A tobramicin gyorsan és nagymértékben ürül a vizelettel a glomeruláris filtráció segítségével, főként változatlan formában. A plazma felezési ideje kb. 2 óra 0,04 l/h/kg clearance-nél és 0,26 l/kg megoszlási térfogatnál. A tobramicin plazmafehérjékhez való kötődése alacsony, kisebb, mint 10%. A tobramicin biohasznosulása orális adagolás esetén alacsony (<1%).

IV.3 Farmakodinámia

A tobramicin számos aerob Gram-negatív és néhány aerob Gram-pozitív baktérium ellen hatékony, nem fejt ki hatást azonban Chlamydia, gombák, vírusok és a legtöbb anaerob baktérium ellen.

A kortikoszteroidok hatékonysága a szem gyulladásos folyamatainak kezelésében jól megalapozott.

IV.4 Klinikai hatásosság

A készítmény minőségi, mennyiségi összetétele, továbbá fizikai-kémiai tulajdonságai megegyeznek a referens Tobradex készítmény ugyanezen paramétereivel, így kémiai-gyógyszerészeti szempontból egyenértékűnek tekinthető vele.

A szuszpenziós szemcsepp tekintetében a teszt és a referens készítmény részecskeméret-eloszlása gyakorlatilag megegyezik.

Miután a két termék gyógyszerészeti szempontból egyenértékű, nincs közöttük jelentős eltérés az *in vitro* összehasonlító tesztekben, a lokális tolerancia vizsgálatok nem mutattak irritatív vagy korrozív hatást egyik termékre sem, a két termék a hatékonyság és biztonságosság szempontjából egyformának tekinthető, így nincs szükség klinikai terápiás egyenértékűségi vizsgálatra.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A két termék biztonságossági profilja között nem várható eltérés, vagyis a kérelmezett termék biztonságossága extrapolálható a referens termék jól ismert biztonsági profiljából.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglaló táblázata a következő oldalon található.

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	Mellékvese-szuppresszió/növekedési ütem csökkenése (gyermekek hosszú távú kezelése esetén)
	Szaruhártya-fekélyek és -perforációk
	A szem vírusos, gombás, mycobakteriális és Chlamydia fertőzései
	Másodlagos szemfertőzések
	A szem-belnyomás emelkedése/glaukóma
	Szürke hályog kialakulása
	Egyidejű alkalmazás szisztémás aminoglikozid-tartalmú készítménnyel
Fontos lehetséges kockázatok	Egyidejű alkalmazás más antikolinerg hatású (tartalmú) készítményekkel
Hiányzó információ	Alkalmazás 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében
	Terhesség/szoptatás

Farmakovigilancia-terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Rutin kockázatsökkentő intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegájékoztatójában található utasítások és információk, rendelkezés) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatók.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az *emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzétett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

Jelenleg dexametazon + tobramicin tartalmú, szemészeti alkalmazású kombinációkra a hibrid jogalappal engedélyezett készítményekhez a jogosultaknak be kell nyújtania a jelentést.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

A referens termék jó hatékonysági és biztonságossági profilja a jóváhagyott indikációkban a javasolt dózisokban a több évre visszamenő klinikai tapasztalatokkal megalapozott. A referens gyógyszer kedvező terápiás előny/kockázat aránya a jóváhagyott indikációban és adagolásban extrapolálható a kérelmezett termékre.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a dexametazon és tobramicin hatóanyagok hibrid jogalappal benyújtott készítménye.

A kért indikációk: szemészeti gyulladásos folyamatok megelőzésére és kezelésére ajánlott abban az esetben, ha a szteroid alkalmazása indokolt, illetve bakteriális szemészeti fertőzés vagy annak kockázata áll fenn, továbbá a szürke hályog műtéttel összefüggő fertőzés megelőzésére és kezelésére felnőtteknél és 2 éves vagy 2 évesnél idősebb gyermekeknél.

A szemészeti szteroidok a palpebralis és bulbaris conjunctiva, a cornea, valamint a szemgolyó elülső szegmensének gyulladásos állapotainak kezelésére javallottak, amikor a szteroid használatával járó kockázat elfogadott bizonyos fertőző conjunctivitisek kezelésére, az ödéma és a gyulladás csökkentésének érdekében.

Alkalmazásuk ajánlott még krónikus anterior uveitis, valamint kémiai anyagok, sugárzás, vagy égés, illetve idegentest penetráció miatt kialakult cornea sérülések kezelésére.

Antibiotikum komponenset tartalmazó kombináció alkalmazása ajánlott felületi szemfertőzések komoly veszélye esetén, vagy ha feltételezhető a baktériumok elszaporodása a szemben.

A TodEP szuszpenziós szemcseppnek a Tobradex szuszpenziós szemcsepp készítménnyel való kémiai–gyógyszerészeti egyenértékűségét a kérelmező bizonyította.

Klinikai terápiás egyenértékűségi vizsgálat elvégzése nem indokolt, miután a két termék gyógyszerészeti szempontból egyenértékű, nincs jelentős eltérés az *in vitro* összehasonlító tesztekben, az elvégzett nem-klinikai lokális tolerancia vizsgálatok pedig nem mutattak irritatív vagy korrozív hatást egyik termékre (TodEP és Tobradex) sem.

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

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható, a szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható gyógyszer.

V.3 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.

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-
egészségügyi Intézet
Országos Gyógyszerészeti Intézet
Főigazgatóság
Budapest

TodEP
szuszpenziós szemcsepp
Nyilvános értékelő jelentés

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: