

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina (latanoprost/timolol)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Lapovis plus ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Lapovis plus.

Detaljne upute o primjeni lijeka Lapovis plus, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Lapovis plus i za što se koristi?

Lapovis plus je hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina* koji sadrži iste djelatne tvari, a namijenjen je za lokalnu primjenu (za oko) i ne apsorbira se u tijelo. To znači da se Lapovis plus i Xalacom kapi za oko ne mogu izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Lapovis plus se koristi za snižavanje očnog tlaka kod glaukoma otvorenog kuta ili povišenog očnog tlaka. Oba stanja su povezana s povišenim tlakom unutar oka, što s vremenom utječe na vid. Lapovis plus se koristi kod bolesnika koji ne reagiraju zadovoljavajuće na liječenje drugim lijekovima.

Kako djeluje Lapovis plus?

Lapovis plus sadrži dvije djelatne tvari: latanoprost i timolol. Te dvije djelatne tvari smanjuju povišeni očni tlak različitim mehanizmima djelovanja i kombinirano djelovanje doprinosi daljnjem sniženju očnog tlaka u usporedbi s bilo kojom djelatnom tvari kada se koristi samostalno. Latanoprost pripada skupini analoga prostagladina. Timolol pripada skupini poznatoj pod nazivom beta-blokatori. Latanoprost pojačava prirodno otjecanje tekućine iz unutrašnjosti oka u krvotok. Timolol smanjuje stvaranje očne vodice.

Kako se primjenjuje Lapovis plus?

Lapovis plus se nalazi u farmaceutskom obliku kapi za oko, otopina i primjenjuju se lokalno za oko.

Liječnik utvrđuje prikladnu dozu i vrijeme trajanja liječenja.

Preporučena doza je jedna kap u zahvaćeno oko (oči) dnevno.

Lapovis plus mogu koristiti odrasli (uključujući i osobe starije dobi), ali se primjena ne preporuča u djece u dobi ispod 18 godina.

Ako bolesnik primjenjuje ovaj lijek istodobno s drugim kapima za oko, između primjene jednih i drugih kapi mora proći najmanje 5 minuta.

Ako bolesnik nosi kontaktne leće, potrebno ih je ukloniti prije primjene Lapovis plusa. Nakon primjene lijeka, potrebno je pričekati 15 minuta prije nego ih se opet stavi.

Potrebno je paziti da vrh kapaljke ne dodirne oko ili područje oko oka. Da bi se izbjegla mogućnost zagađenja, potrebno je oprati ruke prije primjene ovog lijeka i paziti da vrh kapaljke ne dodiruje okolne površine.

Nakon primjene lijeka Lapovis plus, potrebno je pritisnuti unutrašnji kut oka prema nosu 2 minute. Ovo pomaže djelatnim tvarima da ne uđu u sistemsku cirkulaciju (u ostatak tijela).

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Lapovis plus?

Lapovis plus je hibridni generički lijek i smatra se terapijski ekvivalentan referentnom lijeku *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*. Koristi i rizici primjene hibridnog generičkog lijeka smatraju se jednakima referentnom lijeku za kojeg su provedena odgovarajuća ispitivanja kojima je dokazana sigurnost i djelotvornost.

Koje su moguće nuspojave lijeka Lapovis plus?

Kao i svi drugi lijekovi, Lapovis plus može izazvati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Budući da je Lapovis plus hibridni generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Na koji način je Lapovis plus odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Lapovis plus odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Lapovis plus veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13. i 90/14.) odobreno stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Lapovis plus?

Kako bi se osiguralo da se Lapovis plus koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, uvrštene su sigurnosne informacije u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Lapovis plus, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Lapovis plus

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 31. listopada 2016. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Lapovis plus, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u ožujku 2018.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina
(latanoprost/timolol)**

Datum: Ožujak 2018.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina nositelja odobrenja Alvogen IPCo S.ar.l., dana 31. listopada 2016. godine.

Ovaj lijek indiciran je za sniženje povišenog intraokularnog tlaka (IOT) u bolesnika s glaukomom otvorenog kuta i bolesnika s očnom hipertenzijom koji ne reagiraju zadovoljavajuće na lokalno primijenjene beta-blokatore ili analoge prostaglandina.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatne tvari u lijeku Lapovis plus su latanoprost i timolol. Te dvije djelatne tvari smanjuju povišeni intraokularni tlak (IOT) različitim mehanizmima djelovanja i kombinirano djelovanje doprinosi daljnjem sniženju intraokularnog tlaka u usporedbi s bilo kojom djelatnom tvari kada se koristi samostalno.

Latanoprost je selektivni agonist FP receptora prostanoida koji smanjuje IOT povećanjem istjecanja očne tekućine. Glavni mehanizam djelovanja je povećano uveoskleralno otjecanje. Dodatno, u ljudi je primijećeno olakšano otjecanje (smanjenje otpora trabekularnom istjecanju). Latanoprost nema značajnije djelovanje na proizvodnju očne vodice, barijeru između krvi i očne vodice ili na intraokularni krvotok.

Timolol je blokator beta-1 i beta-2 adrenergičnih receptora koji nema značajna intrinzička simpatomimetička svojstva, izravno ne deprimira miokard niti ima stabilizirajući utjecaj na membrane. Timolol snižava IOT smanjivanjem stvaranja vodice u cilijarnom epitelu.

Točan mehanizam djelovanja nije jasno definiran, ali je vjerojatna inhibicija povećane sinteze cikličkog AMP-a izazvana endognom beta-adrenergičkom stimulacijom. Nije utvrđeno da timolol značajno djeluje na propusnost barijere između krvi i očne vodice za plazmatske proteine.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina dano je na temelju članka 32. Zakona o lijekovima (NN 76/13 i 90/14.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek hibridni generički lijek referentnog lijeka *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*, nositelja odobrenja Pfizer Limited iz V. Britanije, odnosno nositelja odobrenja Pfizer AB, odobrenog 2000. godine u Švedskoj, za računanje vremena ekskluzivnosti podataka.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Lijek Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina opremljen je u bijelu plastičnu (LDPE) bočicu (od 5 ml) s umetkom (LDPE) za kapanje i plastičnim (HDPE) zatvaračem. Bočica sadrži 2,5 ml otopine, a 1 ml otopine sadrži 50 mikrograma latanoprost i 5 mg timolola (u obliku timololmaleata).

Pomoćne tvari u lijeku su benzalkonijev klorid, natrijev klorid, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, bezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina i voda za injekcije.

II.2 Djelatna tvar

Latanoprost

Djelatna tvar latanoprost opisana je u Američkoj farmakopeji.

Latanoprost je bezbojno do blijedožuto viskozno ulje vrlo lako topljiv u acetonitrilu, lako topljiv u acetonu, etilacatatu, diklormetanu, kloroformu, metanolu, etanolu, toluenu i izopropanolu, topljiv u

oktanolu i izopropileteru, vrlo teško topljiv u heksanu i gotovo netopljiv u vodi. Molekula latanoprost sadrži pet kiralnih centara i dvostruku vezu cis (Z) konfiguracije, a djelatna tvar je samo jedan stereoisomer.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. Active substance master file) procedura proizvođača djelatne tvari. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar latanoprost je odgovarajući. Sva ispitivanja provedena su u skladu sa općim analitičkim metodama i postupcima Ph.Eur. Dostavljeni su certifikati analize za tri serije djelatne tvari koji su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Dodatno su dostavljeni rezultati ispitivanja stabilnosti latanoprost na temelju kojih je potvrđen period retestiranja od 36 mjeseci, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku pri temperaturi $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Timololmaleat

Djelatna tvar timololmaleat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Timololmaleat je bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak ili bezbojni kristali, topljiv u vodi i etanolu (96 %). Molekula timolola sadrži jedan kiralni centar, a djelatna tvar je S-izomer.

Za djelatnu tvar timololmaleat korištena je CEP procedura.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar timololmaleat je odgovarajući. Proizvođač je u zahtjev kakvoće uključio sva ispitivanja propisana monografijom Europske farmakopeje te dodatno propisao ispitivanje mikrobiološke čistoće. Dostavljeni su certifikati analize za dvije serije djelatne tvari koji su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 5 godina uz čuvanje u odgovarajućem spremniku koji je također opisan u CEP-u.

II.3 Lijek

Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml kapi za oko, otopina je bistra i bezbojna otopina, opremljena u bijelu plastičnu bočicu s umetkom za kapanje i plastičnim zatvaračem.

Lijek je razvijen kao generički ekvivalent referentnom lijeku *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina*, s istim sadržajem djelatnih tvari i istim kvalitativnim sastavom ostalih pomoćnih tvari kao i referentni lijek. Dostavljeni su odgovarajući podaci o sastavu i farmaceutskom razvoju lijeka, uključujući usporedne rezultate ispitivanja fizikalno-kemijskih svojstava ispitivanog i referentnog lijeka te je potvrđena farmaceutska ekvivalencija ispitivanog u odnosu na referentni lijek.

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan uz naznačene procesne kontrole. Postupak proizvodnje kapi za oko je nestandardan s obzirom na primjenu sterilne filtracije uz punjenje sterilnih plastičnih bočica u aseptičkim uvjetima, što je odgovarajuće obrazloženo. Priloženi su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka kojima su obuhvaćena ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom, monografijom Britanske farmakopeje za „Timolol kapi za oko“, USP farmakopejom i važećim smjernicama. Opisane su sve korištene analitičke metode te dostavljeni odgovarajući podaci o njihovoj validaciji.

Svi dobiveni rezultati analize ispitanih serija lijeka su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka provedeno je u skladu s važećim smjernicama. Svi dobiveni rezultati u skladu su s propisanim zahtjevom kakvoće u roku valjanosti lijeka i potvrđuju prikladnost primjene primarnog spremnika u proizvodnji lijeka. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine uz čuvanje u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Neotvoreni lijek potrebno je čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti lijeka je 28 dana, uz čuvanje bočice u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i temperaturi ispod 25°C.

Podaci o stabilnosti lijeka u primjeni uključeni su u odobreni sažetak opisa svojstava lijeka.

III. NEKLINIČKI PODACI

Lapovis plus je hibridni generički lijek referentnog lijeka *Xalacom, 50 mikrogram/ml + 5 mg/ml, ögondroppar, lösning*. Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva timolola i latanoprost su dobro poznata. Dostavljeni su literaturni podaci, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva te iako je fiksna kombinacija timolola i latanoprost dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, dostavljeno je i dodatno nekliničko komparativno ispitivanje akutne iritacije/korozije oka.

Prema provedenom ispitivanju, ispitivani i referentni lijek nemaju iritirajući/korozivni učinak na oči pokusnih životinja, zečeva.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja latanoprost i timolola već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari latanoprost i timolol, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Sukladno smjernici *Guideline on the investigation of bioequivalence* (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr*) za lijekove koji se primjenjuju i djeluju lokalno u obliku otopina (npr. kapi za oko) u slučaju da je ispitivani lijek ista vrsta otopine (npr. vodena otopina) i sadrži istu količinu djelatne tvari kao i referentni lijek nije potrebno provesti klinička ispitivanja bioekvivalencije. Sukladno smjernici *Clinical Requirements for Locally Applied, Locally Acting Products containing Known Constituents* (CPMP/EWP/239/95), na temelju dostavljenih usporednih rezultata ispitivanja može se zaključiti da su fizikalno-kemijska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka slična te da su lijekovi farmaceutski ekvivalentni te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

U skladu s time, podnositelj zahtjeva nije predao klinička ispitivanja već kliničko izvješće, a klinička dokumentacija temelji se na dostatnim literaturnim referencama.

Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu sa smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Lapovis plus.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenog na „sličnoj“ uputi o lijeku za lijek *50 micrograms latanoprost + 5 mg timolol per ml of eye drops, solution*, koji su prethodno prihvaćeni u sklopu DCP postupka (DE/H/3125/001/DC).

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Lapovis plus odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka *Xalacom 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Lapovis plus primjenjuje i djeluje lokalno, a sadrži iste djelatne tvari u istoj vrsti otopine (vodena otopina) u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Ustanovljeno je kako su sastav i dobiveni rezultati iz razvoja prijavljenog lijeka usporedivi s referentnim lijekom, uključujući fizikalno-kemijska svojstva bitna za utvrđivanje farmaceutske ekvivalencije te je zaključeno da su ispitivani i referentni lijek za lokalnu primjenu i terapijski ekvivalentni.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećim QRD predlošcima.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Lapovis plus 50 mikrograma/ml + 5 mg/ml, kapi za oko, otopina 31. listopada 2016. godine.