

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### **Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina (travoprost)**

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

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

#### **Što je Protravis i za što se koristi?**

Protravis je hibridni generički lijek. To znači da je on u suštini istovjetan referentnom lijeku Travatan 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina koji sadrži istu djelatnu tvar, a namijenjen je za lokalnu primjenu (za oko) i ne apsorbira se u tijelo. Protravis i Travatan kapi za oko ne mogu se izravno usporediti određivanjem koncentracije u krvi. Iz tog se razloga koristi izraz hibridni generički lijek.

Protravis se koristi za snižavanje povišenog očnog tlaka u odraslih, adolescenata i djece od navršениh 2 mjeseca nadalje. Ovaj tlak može uzrokovati bolest koja se naziva glaukom.

#### **Kako djeluje Protravis?**

Protravis sadrži djelatnu tvar travoprost, jedan je od lijekova iz skupine pod nazivom analozi prostaglandina. Djeluje tako da snižava tlak u oku. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim kapima npr. beta-blokatorima, koji također snižavaju tlak.

#### **Kako se primjenjuje Protravis?**

Protravis 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 ili oči, jedanput na dan - navečer. Nakon primjene lijeka Protravis, potrebno je pritisnuti unutrašnji kut oka prema nosu najmanje 1 minutu. Ovo pomaže da djelatna tvar ne uđu u sistemsku cirkulaciju (u ostatak tijela).

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 Protravisa. 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.

Ovaj lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

#### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Protravis?**

Protravis je hibridni generički lijek i smatra se terapijskim ekvivalentom referentnom lijeku Travatan. 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 Protravis?**

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

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

### **Na koji način je lijek Protravis odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Protravis odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Travatan. Stoga je zaključeno da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Protravis 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 Protravis?**

Kako bi se osiguralo da se Protravis 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 Protravis, 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 Protravis**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina u promet u Republici Hrvatskoj dano je 21. ožujka 2017. godine.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Protravis, 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**

**Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina  
(travoprost)**

**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 Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina nositelja odobrenja Alvogen IPCo S.ar.l., dana 21. ožujka 2017. godine.

Ovaj lijek indiciran je za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u odraslih bolesnika s očnom hipertenzijom ili glaukomom otvorenog kuta.

Lijek je također indiciran za snižavanje povišenog intraokularnog tlaka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 mjeseca do < 18 godina s očnom hipertenzijom ili pedijatrijskim glaukomom.

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

Lijek pripada skupini oftalmika - antiglaukomijski lijekovi i miotika - analozi prostaglandina. Travoprost, analog prostaglandina, je visoko selektivni potpuni agonist koji ima visoki afinitet za receptor prostaglandina i snižava intraokularni tlak povećanjem otjecanja očne vodice putem trabekularne mreže i uveoskleralnih puteva. Sniženje intraokularnog tlaka kod čovjeka nastupa oko 2 sata nakon primjene, a maksimalni učinak se postiže nakon 12 sati. Značajno sniženje intraokularnog tlaka se održava najmanje 24 sata s primjenom jedne doze.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Protravis 40 mikrograma/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 Travatan, nositelja odobrenja Alcon Laboratories (UK) Ltd odobrenog 2001. godine u EU.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Lijek Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina opremljen je u plastičnu polipropilensku bočicu od 5 ml s polietilenskim nastavkom za kapanje i polietilenskim zatvaračem. Jedna bočica od 5 ml sadrži 2,5 ml otopine, a dodatno je pakirana u kartonsku kutiju.

Svaki mililitar otopine sadrži 40 mikrograma travoprosta.

Pomoćne tvari u lijeku su benzalkonijev klorid, makrogol[15]hidroksistearat, trometamol, boratna kiselina (E284), dinatrijev edetat, manitol (E421), natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina (za pH podešavanje) i pročišćena voda.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar travoprost opisana je u Američkoj farmakopeji.

Travoprost je bezbojno do žuta viskozno uljasta tekućina vrlo lako topljiva u acetonitrilu, metanolu, oktanolu i kloroformu te gotovo netopljiva u vodi.

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 djelatne tvari postavljen je u skladu s USP monografijom za travoprost.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka je u skladu sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari uz dodatno ispitivanje mikrobiološke čistoće (prema Ph. Eur.).

Sva ispitivanja provedena su u skladu sa općim analitičkim metodama i postupcima opisanim u USP monografiji te se mogu smatrati validiranim. Dostavljeni su certifikati analize za dvije serije djelatne tvari koji su u skladu s propisanim zahtjevom kakvoće.

Dodatno su dostavljeni rezultati ispitivanja stabilnosti travoprosta na temelju kojih je potvrđen period retestiranja od 2 godine uz čuvanje pri temperaturi od -25°C do -15°C, u čvrsto zatvorenom spremniku zaštićeno od svjetlosti pod dušikom.

### **II.3 Lijek**

Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina je bistra, bezbojna i sterilna otopina za oko u višedoznom spremniku.

Lijek je razvijen kao generički ekvivalent referentnom lijeku Travatan, s istim sadržajem djelatnih tvari te različitim sadržajem pomoćnih tvari u odnosu na referentni lijek. Protravis je razvijen kao istovrsni lijek ranije formulacije referentnog lijeka. Naime, referentni lijek je mijenjao sastav te se u formulaciji korišten drugi konzervans. 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 (ranije odobrene formulacije).

Proizvodni postupak lijeka je odgovarajuće opisan uz naznačene procesne kontrole. Proizvodni postupak je nestandardni postupak koji se sastoji od pripreme bulk otopine otapanjem djelatne tvari i pomoćnih tvari u vodi, sterilne filtracije bulk otopine kroz membranski filter i aseptičkog punjenja otopine u plastične bočice (polupropusni spremnik). Prije filtracije se provodi ispitivanje mikrobiološkog opterećenja otopine u skladu s Ph. Eur.

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 pri puštanju u promet sadrži ispitivanja ujednačenosti volumena punjenja (2,5 ml) i veličine kapi koji se ne ispituju u roku valjanosti lijeka, a zahtjev kakvoće u roku valjanosti lijeka dodatno sadrži ispitivanje gubitka vode, mikrobiološke čistoće nakon prvog otvaranja bočice te ispitivanje djelotvornosti konzervansa. Također u roku valjanosti lijeka povišena je gornja granica za sadržaj travoprosta i povišene su granice za specificirana i ukupna onečišćenja, uz nepromijenjenu granicu za pojedinačna nepoznata onečišćenja. 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.

Nakon prvog otvaranja bočice rok valjanosti lijeka je 28 dana.

Rezultati ispitivanja fotostabilnosti lijeka u skladu s ICH smjernicom pokazuju da je lijek stabilan pod utjecajem svjetla.

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

### III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva travoprost su dobro poznata. Dostavljeni su literaturni podaci, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva. Iako je travoprost dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva je priložio dodatna neklinička ispitivanja zbog toga što se generički lijek od referentnog lijeka koji je trenutno na tržištu EU razlikuje u formulaciji, odnosno u kvalitativnom sastavu pomoćnih tvari.

#### **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 travoprost već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže djelatnu tvar travoprost, 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. Manje razlike u pomoćnim tvarima su zanemarive ako su relevantna farmaceutska svojstva ispitivanog i referentnog lijeka ista ili slična. Svaka kvalitativna ili kvantitativna razlika u pomoćnim tvarima mora se na odgovarajući način opravdati s obzirom na utjecaj na terapijsku ekvivalenciju.

Podnositelj je proveo multicentrično, prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje paralelnog dizajna kako bi dodatno dokazao terapijsku ekvivalenciju ispitivanog lijeka Protravis s referentnim lijekom Travatan.

Osim navedenog ispitivanja, klinička dokumentacija potkrijepljena je 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 Protravis.

### V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13 i 90/14. Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijek Protravis odgovarajuće je farmaceutске kakvoće i hibridni je generički lijek referentnog lijeka Travatan čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

S obzirom da se Protravis primjenjuje i djeluje lokalno, a sadrži istu djelatnu tvar u istoj vrsti otopine (vodena otopina) u istoj koncentraciji kao i referentni lijek nije bilo potrebno provesti ispitivanje bioekvivalencije. Unatoč tome, podnositelj je proveo multicentrično, prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje paralelnog dizajna kako bi dodatno dokazao terapijsku ekvivalenciju ispitivanog lijeka Protravis s referentnim lijekom Travatan. Ustanovljeno je kako su sastav i dobiveni rezultati iz razvoja prijavljenog lijeka usporedivi s referentnim lijekom, uključujući fizikalno-kemijska svojstva bitna za utvrđivanje farmaceutске 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 važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Protravis 40 mikrograma/ml kapi za oko, otopina, 21. ožujka 2017. godine.