

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**DORZOLAMIDE E TIMOLOLO PENSA**

(Dorzolamide e timololo)

**Pensa Pharma**

**Numero di AIC: 043861**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Dorzolamide e timololo Pensa E A COSA SERVE?**

Dorzolamide e timololo Pensa è un medicinale contenente i principi attivi dorzolamide e timololo ed è disponibile in collirio (soluzione oftalmica) ad una concentrazione di dorzolamide pari a 20 mg/ml e di timololo pari a 5 mg/ml.

Dorzolamide e timololo Pensa è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, già autorizzato in Italia, Cosopt, autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento con la Danimarca come Stato di Riferimento (<http://sundhedsstyrelsen.dk/en>). Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Cosopt.

Dorzolamide e timololo Pensa è utilizzato per abbassare la pressione intra-oculare elevata nel trattamento del glaucoma quando la monoterapia con collirio beta-bloccante non è sufficiente.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Dorzolamide e timololo Pensa?**

Dorzolamide e timololo Pensa può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di 1 goccia 2 volte al giorno.

La sicurezza e l’efficacia di questo medicinale nella popolazione pediatrica non sono state dimostrate.

**3) COME FUNZIONA Dorzolamide e timololo Pensa?**

Dorzolamide e timololo Pensa, il cui codice ATC è S01ED51, contiene i principi attivi dorzolamide e timololo: Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

**4) COME È STATO STUDIATO Dorzolamide e timololo Pensa?**

Poiché Dorzolamide e timololo Pensa è un medicinale generico ed è somministrato come collirio con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Dorzolamide e timololo Pensa?**

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

**6) PERCHE’ Dorzolamide e timololo Pensa E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 11-13 gennaio 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Cosopt, i benefici di Dorzolamide e timololo Pensa sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Dorzolamide e timololo Pensa?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Dorzolamide e timololo Pensa.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Dorzolamide e timololo Pensa**

Il 6 giugno 2016 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Dorzolamide e timololo Pensa.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in data 23.12.2015.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **NTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Pensa Pharma l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Dorzolamide e timololo Pensa il 6 giugno 2016.

Dorzolamide e timololo Pensa può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

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

Dorzolamide e timololo Pensa, il cui codice ATC è S01ED51, contiene i principi attivi dorzolamide e timololo. Ciascuno di questi due componenti riduce la pressione intraoculare elevata diminuendo la secrezione di umor acqueo, ma mediante un differente meccanismo di azione.

La dorzolamide cloridrato è un potente inibitore della anidrasi carbonica II umana. L’inibizione dell’anidrasi carbonica nei processi ciliari dell’occhio riduce la secrezione di umor acqueo presumibilmente rallentando la formazione di ioni bicarbonato, con conseguente riduzione del trasporto di sodio e fluidi. Il timololo maleato è un agente di blocco recettoriale beta-adrenergico non selettivo. Il preciso meccanismo di azione del timololo maleato nell’abbassamento della pressione intraoculare non è stato chiaramente stabilito a tutt’oggi. In alcuni studi è stato anche osservato un lieve incremento nella facilità di deflusso. L’effetto combinato di questi due agenti determina una riduzione addizionale della pressione intraoculare (IOP) se confrontato con ciascuno dei due componenti somministrato da solo.

Dorzolamide e timololo Pensa è indicato nel trattamento della pressione endoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso locale non è sufficiente.

Poiché Dorzolamide e timololo Pensa contiene principi attivi noti non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cosopt è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Dorzolamide e timololo Pensa è somministrato come collirio in forma di soluzione oftalmica con la stessa composizione del medicinale di riferimento Cosopt; pertanto, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie europee competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

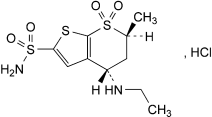
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Dorzolamide e timololo Pensa contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1.a PRINCIPIO ATTIVO DORZOLAMIDE CLORIDRATO**

Nome chimico: (4*S*,6*S*)-4-(Ethylamino)-6-methyl-5,6-dihydro-4*H*-thieno[2,3-*b*]thiopyran-2-sulfonamide 7,7-dioxide hydrochloride.

Struttura:



Formula molecolare: C10H17ClN2O4S3

Peso molecolare: 360.9 g/mol

CAS: [130693-82-2]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua, poco solubile in metanolo, molto poco solubile in etanolo anidro.

Il principio attivo dorzolamide clroridrato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea (CEP).

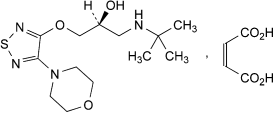
Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione della stabilità, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è conservato in una doppia sacca in polietilene in contenitore di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 60 mesi

**II.1.b PRINCIPIO ATTIVO TIMOLOLO MALEATO**

Nome chimico: (2*S*)-1-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (*Z*)-butenedioate.

Struttura:



Formula molecolare: C17H28N4O7S

Peso molecolare: 432.5 g/mol

CAS: [26921-17-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca o cristalli incolori.

Solubilità: solubile in acqua e in etanolo 96%.

Il principio attivo timololo maleato è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (European Directorate for Quality of Medicnals – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il principio attivo è confezionato in una sacca in polietilene posta in altra sacca in alluminio polietilene e poi in contenitore in fibra e il periodo di retest è stato definito in 60 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Dorzolamide e timololo Pensa è disponibile come collirio (soluzione oftalmica) contenente dorzolamide ad una concentrazione di 20 mg/ml e timololo ad una concentrazione di 5 mg/ml.

La soluzione è chiara incolore o quasi incolore, leggermente viscosa.

Gli eccipienti sono i seguenti: Benzalconio cloruro, Idrossietilcellulosa, Mannitolo, Sodio citrato, Sodio idrossido per aggiustare il pH, Acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Lo scopo era quello di ottenere un medicinale bioequivalente al medicinale di riferimento Cosopt.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Dorzolamide e timololo Pensa è confezionato in flacone contagocce da 5 ml in polietilene. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza alcuna speciale precauzione per la conservazione. Dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 28 giorni.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Dorzolamide e timololo Pensa è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Dorzolamide e timololo Pensa dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Dorzolamide e timololo Pensa contiene principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cosopt è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Dorzolamide e timololo Pensa è utilizzato nel trattamento della pressione endoculare (PIO) elevata in pazienti con glaucoma ad angolo aperto o glaucoma pseudoesfoliativo, quando la monoterapia con beta-bloccanti per uso locale non è sufficiente.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia della dorzolamide e del timololo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica della dorzolamide e del timololo è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Dorzolamide e timololo Pensa contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento Cosopt autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Dorzolamide e timololo Pensa è ben conosciuto. Inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Dorzolamide e timololo Pensa ha la stessa composizione del medicinale di riferimento ed è somministrato come soluzione oftalmica.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Dorzolamide e timololo Pensa.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Patologie cardiovascolari e respiratori  Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e reazioni cutanee gravi)  Ipoglicemia  Distacco della cornea  Interazioni con farmaci β-agonisti (ad esempio adrenalina)  Effetti sistemici da beta-blocco potenziati con il trattamento concomitante di timololo con inibitori del CYP2D6  Patologie corneali (edema esecchezza dell’occhio)  Urolitiasi  Interazioni con altri medicinali  Uso in pazienti con grave insufficienza renale o con acidosi metabolica |
| Rischi importanti potenziali | Uso di lenti a contatto |
| Informazioni mancanti | Uso nell’insufficienza epatica  Sovradosaggio  Uso nella popolazione pediatrica  Uso durante la gravidanza e l’allattamento  Uso in pazienti con glaucoma acuto a angolo stretto |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Dorzolamide e timololo Pensa sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Dorzolamide e timololo Pensa è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. I risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Dorzolamide e timololo Pensa è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).