



# Informe Público de Evaluación

## Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución

*Este documento resume cómo ha evaluado la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) los estudios realizados con el medicamento de este informe público a fin de emitir unas recomendaciones sobre su uso. Para obtener más información puede consultar el prospecto o la ficha técnica del producto que encontrará en la página [www.aemps.es](http://www.aemps.es) en el Centro de Información online de medicamentos (CIMA).*

### Nombre de los Medicamentos <sup>(1)</sup>

Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución

### Principio Activo

LATANOPROST, TIMOLOL

### Titular de la autorización de comercialización

KERN PHARMA, S.L.

### Procedimiento de registro

Nacional.

### Fecha del Informe

20/03/2013

### Indicación terapéutica autorizada

VER FICHA TÉCNICA

### Forma de Administración

VÍA OFTÁLMICA

### Condiciones de dispensación

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

<sup>(1)</sup> El nombre del medicamento y el titular de la autorización de comercialización pueden haber sufrido cambios después de la autorización.

## 1. Resumen

Se presenta por procedimiento nacional una solicitud combinada con datos complementarios (híbrida) de Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, de acuerdo con el artículo 8 del R.D. 1345/2007. Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos (timolol y latanoprost) y la misma forma farmacéutica del producto de referencia Xalacom 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución, que fue autorizado por procedimiento nacional.

La seguridad y la eficacia de timolol, en forma de timolol maleato, y latanoprost ha sido demostrada en varios ensayos clínicos realizados con el medicamento de referencia y con la experiencia de uso del mismo tras su comercialización. Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución se presenta como una solicitud combinada con datos complementarios (híbrida) de acción local con una composición cualitativamente y cuantitativamente semejante a la del producto de referencia y, por tanto, no se han realizado nuevos estudios relacionados con su farmacología, farmacocinética, eficacia y seguridad. Los excipientes empleados en la formulación son conocidos y ampliamente utilizados en otros medicamentos.

Las indicaciones propuestas para Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución son las mismas que las autorizadas para el medicamento de referencia

## 2. Datos Químicos y Farmacéuticos

Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución contiene como principio activo TIMOLOL, en forma de TIMOLOL MALEATO y LATANOPROST presentándose en la forma farmacéutica de COLIRIO EN SOLUCIÓN.

### 2.1. Sustancia Activa

TIMOLOL, en forma de TIMOLOL MALEATO y LATANOPROST

### 2.2. Sustancia Activa (Timolol Maleato)

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por CEP para Timolol Maleato

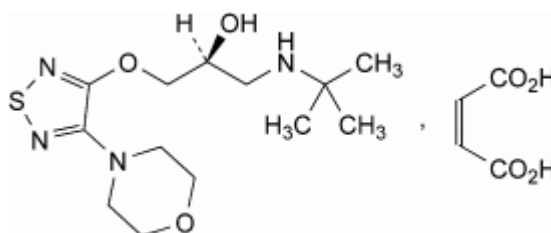
#### - Nomenclatura

Denominación DCI: Timolol maleato de Timolol, maleato de

Nombre químico: (Z)-Butenodioato de (2S)-1-[(1,1-dimetil)amino]-3-[[4-(morfolin-4-il)-1,2,5-tiadiazol-3-il]oxi]propan-2-ol

Número de CAS: 26921-17-5

Fórmula estructural:



MINISTERIO DE SANIDAD,  
SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD

Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos Sanitarios



Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S

Peso molecular: 432,5

La sustancia activa, TIMOLOL, en forma de TIMOLOL MALEATO, si presenta monografía en Ph.Eur. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde la concesión del CEP o su última versión.

### - Propiedades generales

TIMOLOL, en forma de TIMOLOL MALEATO es polvo cristalino, blanco o casi blanco, o cristales incoloros soluble en agua y en etanol al 96 por ciento.

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

TIMOLOL, en forma de TIMOLOL MALEATO se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

La información sobre el material de envasado y los estudios de estabilidad de la sustancia activa forman parte de la documentación evaluada por EDQM.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.3. Sustancia Activa (Latanoprost)

La calidad de la sustancia activa se encuentra avalada por ASMF para Latanoprost

### - Nomenclatura

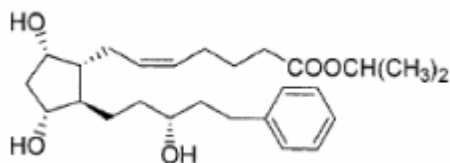
Denominación DCI: Latanoprost

Nombre químico:

Isopropyl-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihydroxy-2-[(3R)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]cyclopentyl]-5-heptenoate

Número de CAS: 130209-82-4

Fórmula estructural:



Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>

Peso molecular: 432.58

La sustancia activa, LATANOPROST, no presenta monografía en Ph.Eur. Se aporta escrito asegurando que no se han producido cambios en el método de fabricación desde su última versión.

### - Propiedades generales

LATANOPROST es un aceite viscoso de incoloro a amarillo pálido prácticamente insoluble en agua, soluble en etanol, acetato de etilo e isopropanol, fácilmente soluble en acetonitrilo.

### - Fabricación

La descripción del proceso de fabricación está suficientemente detallada. Las especificaciones de los materiales utilizados en la síntesis son suficientes y adecuadas. El perfil de las impurezas, incluidos disolventes residuales, de estos materiales, que pueden influir en la calidad de la sustancia activa, están correctamente definidos. Los criterios de aceptación para las etapas críticas e información de la calidad y control de intermedios son adecuados.

Los datos aportados aseguran que el proceso está correctamente validado.

### - Control de la sustancia activa

Las especificaciones para la sustancia activa se consideran apropiadas y los límites están justificados. Los métodos analíticos están correctamente descritos y la validación realizada de acuerdo a ICH. Los resultados de lotes avalan una producción consistente y las especificaciones propuestas.

### - Envase /cierre

LATANOPROST se almacena en un material de envase adecuado. Se incluyen especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes del material de envase que garantizan su idoneidad. Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para la sustancia activa.

### - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con la directrices vigentes. El protocolo, los parámetros controlados y los métodos de ensayo, son adecuados e indicativos de estabilidad. El material de envasado es similar al propuesto para el almacenamiento.

El periodo de re-control y las condiciones de almacenamiento están justificados y avalados.

## 2.4. Producto Final

### - Descripción

La descripción del producto es:

La composición cualitativa es:

LATANOPROST  
TIMOLOL MALEATO  
AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES  
CLORURO DE BENZALCONIO  
CLORURO SODICO  
DIHIDROGENO FOSFATO DE SODIO MONOHIDRATO  
HIDROGENO FOSFATO DE DISODIO ANHIDRO  
HIDROXIDO SODICO y/o ÁCIDO CLORHÍDRICO

El COLIRIO EN SOLUCIÓN se acondiciona en Envase con tapón cuentagotas.

### - Desarrollo farmacéutico

El desarrollo farmacéutico está descrito satisfactoriamente.

Las características físico-químicas de la sustancia activa que pueden afectar a la forma farmacéutica están identificadas, controladas y sus límites justificados.

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur y son los habituales para esta forma farmacéutica.

El método propuesto de esterilización ha sido justificado apropiadamente.

### - Fabricación

El proceso de fabricación está suficientemente descrito y los controles en proceso son apropiados considerando la naturaleza del producto y el método de fabricación. El tamaño de lote industrial queda definido.

El dossier incluye compromiso de validar con lotes industriales para garantizar que el proceso de fabricación está controlado y asegurar la reproducibilidad lote a lote así como el cumplimiento con las especificaciones del producto.

### - Excipientes

Excipientes de declaración obligatoria: 1 ml de solución contiene 0,2 mg de cloruro de benzalconio

Los excipientes utilizados son calidad Ph. Eur

Ninguno de los excipientes es de origen animal por lo que no hay riesgo de contaminación EEB en la formulación.

### - Control del producto final

Las especificaciones para el producto terminado se consideran apropiadas para confirmar la calidad del mismo. Los límites están justificados.

Los métodos son adecuados para los parámetros que se controlan, están correctamente descritos y, la validación realizada de acuerdo a ICH.

Los resultados de lotes avalan una producción consistente



## - Sistema envase/cierre

El material de envase propuesto es frasco con gotero de LDPE y tapón de rosca de HDPE. Se proporcionan especificaciones y certificados de análisis para todos los componentes.

Todos los materiales cumplen con la Legislación Europea y son adecuados para preparaciones oftalmológicas

## - Estabilidad

Los estudios de estabilidad se han realizado de acuerdo con las directrices vigentes. Los resultados presentados avalan un plazo de validez:

Envase cuentagotas - Envase con tapón cuentagotas - 1 envase de 2,5 ml

Val. Propuesta: 2 años

Val. Abrir: 4 semanas

Val. Rec.: No procede

Cond. Conservación: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Proteger de la luz

Cond. Conservación Abierto: Inferior a 25°C - Proteger de la luz

Cond. Conservación T.R.: No Procede

## 3. Datos no Clínicos

El solicitante presenta un colirio en solución que contiene los principios activos, timolol, en forma de timolol maleato, y latanoprost en la misma forma que el medicamento de referencia Xalacom 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución. Por consiguiente, a este respecto, no son necesarios estudios no clínicos adicionales.

## 4. Datos Clínicos

### 4.1. Introducción

Por tratarse de un medicamento híbrido de acción local la bioequivalencia se demuestra en principio mediante estudios clínicos de equivalencia terapéutica.

### 4.2. Exención

Se solicita la exención de la realización de los estudios clínicos de equivalencia terapéutica basándose en la similitud de las características físicas de la solución (pH, viscosidad, etc.) y en la semejante composición cualitativa y cuantitativa tanto en principios activos como excipientes en la formulación propuesta y en la formulación de referencia.

Según la guía europea Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*), el solicitante está exento de realizar estudios al tratarse de una solución de acción local (colirio) que se encuentra a la misma concentración que el producto de referencia con excipientes semejantes.



### 4.3. Discusión sobre aspectos clínicos y de seguridad

La eficacia y seguridad de los principios activos timolol, en forma de timolol maleato, y latanoprost están bien establecidas y documentadas para el medicamento de referencia. Como en este caso se trata de un colirio en solución que está exento de realizar estudios que demuestren la misma biodisponibilidad que el producto de referencia, se considera que la formulación en evaluación es bioequivalente al producto de referencia.

### 4.4. Ficha técnica, prospecto y etiquetado

La ficha técnica, el prospecto y los materiales de acondicionamiento son adecuados y consistentes con la información del producto de referencia.

## 5. Valoración del beneficio/riesgo y recomendación de autorización

La eficacia y seguridad de los principios activos timolol, en forma de timolol maleato, y latanoprost, están suficientemente demostradas. El medicamento Latanoprost/Timolol Kern Pharma 50 microgramos/ml + 5 mg/ml colirio en solución se considera bioequivalente con el medicamento de referencia. Por tanto, se recomienda su autorización.