

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete (sildenafilcitrat)

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

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

Što je Sildenafil Pharmakos Consulting i za što se koristi?

Sildenafil Pharmakos Consulting je generički lijek. To znači da je Sildenafil Pharmakos Consulting esencijalno sličan referentnom lijeku Viagra 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložene tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Sildenafil Pharmakos Consulting je lijek namijenjen liječenju odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, ponekad zvanom impotencija. Do toga dolazi kada muškarac nije u mogućnosti postići ili održati ukrućenost penisa u mjeri dovoljnoj za primjerenu spolnu aktivnost.

Kako djeluje Sildenafil Pharmakos Consulting?

Sildenafil Pharmakos Consulting sadrži djelatnu tvar sildenafil koja pripada skupini lijekova pod nazivom inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Svojim djelovanjem omogućuje opuštanje krvnih žila penisa čime omogućuje dotok krvi u penis prilikom seksualnog uzbuđenja. Sildenafil Pharmakos Consulting pomaže u postizanju erekcije jedino ako je muškarac seksualno stimuliran.

Kako se primjenjuje Sildenafil Pharmakos Consulting?

Sildenafil Pharmakos Consulting su filmom obložene tablete, uzimaju se kroz usta oko jedan sat prije planirane spolne aktivnosti. Tabletu treba progutati cijelu uz čašu vode.

Preporučena početna doza je 50 mg.

Sildenafil Pharmakos Consulting filmom obložene tablete se ne smije uzeti više od jedanput na dan.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja korisnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting?

Budući da je Sildenafil Pharmakos Consulting generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Viagra. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting?

Budući da je Sildenafil Pharmakos Consulting generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Sildenafil Pharmakos Consulting može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je Sildenafil Pharmakos Consulting odobren?

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Sildenafil Pharmakos Consulting odgovarajuće farmaceutske kakvoće i bioekvivalentan referentnom lijeku Viagra. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting?

Kako bi se osiguralo da se Sildenafil Pharmakos Consulting koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Sildenafil Pharmakos Consulting, poput odgovarajućih mjera 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 Sildenafil Pharmakos Consulting

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 27. travnja 2023. godine.

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. veljače 2024. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Sildenafil Pharmacos Consulting, 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 travnju 2024.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene
tablete**

**Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene
tablete**

**Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene
tablete
(sildenafilcitrat)**

Datum: Travanj 2024.

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 lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Pharmakos Consulting d.o.o., dana 27. travnja 2023. godine.

Za lijek Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete, istog nositelja odobrenja, Agencija je izdala Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet dana 29. veljače 2024. godine.

Ovaj lijek je indiciran u odraslih muškaraca s erektilnom disfunkcijom, odnosno nemogućnošću postizanja ili održavanja penilne erekcije dostatne za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost.

Kako bi Sildenafil Pharmakos Consulting tablete djelovale, neophodna je seksualna stimulacija.

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

Sildenafil je jak i selektivan inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u korpus kavernoza gdje je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafil ima periferno mjesto djelovanja na erekcije. Sildenafil nema izravni relaksirajući učinak na izolirani ljudski korpus kavernoza, ali izrazito pojačava relaksirajući učinak NO na to tkivo. Kada je NO/cGMP put aktiviran, što se događa uz seksualnu stimulaciju, inhibicija PDE5 sildenafilom rezultira povećanim vrijednostima cGMP u korpus kavernoza. Stoga je seksualna stimulacija neophodna kako bi sildenafil proizveo svoje željene povoljne farmakološke učinke.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete, Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Viagra 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Upjohn EESV, odobrenog prvi put 1998. godine u Europskoj uniji.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Sildenafil Pharmakos Consulting su filmom obložene tablete koje sadrže 25 mg, 50 mg, ili 100 mg sildenafil.

Pakirane su u PVC/PVDC/Al blistere. Svaka kutija lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete sadrži 2 ili 4 tablete, svaka kutija Sildenafil Pharmakos

Consulting 50 mg filmom obložene tablete sadrži 2, 4 ili 8 tableta, a svaka kutija lijeka Sildenafil Pharmacos Consulting 100 mg filmom obložene tablete sadrži 1, 2, 4 ili 8 tableta. Pomoćne tvari u jezgri tablete su celuloza, mikrokristalična; kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni; karmelozanatrij, umrežena; magnezijev stearat. Pomoćne tvari u ovojnici tablete su: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, triacetin, boja indigo carmine aluminium lake (E132).

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar sildenafilcitrat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Sildenafilcitrat je bijeli ili gotovo bijeli, blago higroskopni, kristalinični prašak, teško topljiv u vodi i metanolu, gotovo netopljiv u heksanu.

Za djelatnu tvar sildenafilcitrat korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM).

Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar sildenafilcitrat je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisana ispitivanja proizvođača lijeka.

Dostavljeni su rezultati analize proizvođača djelatne tvari i proizvođača lijeka za tri serije sildenafilcitrata. Svi rezultati su unutar postavljenog zahtjeva kakvoće.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari proizvođač se poziva na CEP, prema kojem je period retestiranja djelatne tvari 60 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Sildenafil Pharmacos Consulting 25 mg filmom obložene tablete su okrugle bikonveksne, plave, filmom obložena tableta, promjera oko 7 mm, s utisnutom oznakom „25” na jednoj strani.

Sildenafil Pharmacos Consulting 50 mg filmom obložene tablete su okrugle, bikonveksne, plave, filmom obložene tablete, promjera oko 10 mm, s utisnutom oznakom „50” na jednoj strani.

Sildenafil Pharmacos Consulting 100 mg filmom obložene tablete su duguljaste, bikonveksne, plave, filmom obložene tablete, duljine oko 16,5 mm, s utisnutom oznakom „100” na jednoj strani.

Formulacija lijeka Sildenafil Pharmacos Consulting razvijena je po uzoru na referentni lijek *Viagra 100 mg film-coated tablets*. Razvoj lijeka odgovarajuće je opisan.

Provedeno je ispitivanje bioekvivalencije između referentnog i ispitivanog lijeka (na jačini od 100 mg) čime je dokazana njihova bioekvivalentnost. Dostavljeni su usporedni profili

oslobađanja djelatne tvari između ispitivanog lijeka jačina 25mg, 50 mg i 100 mg te je zaključeno da su profili oslobađanja slični.

Proizvodni postupak je standardan, te je odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Dostavljeni su zahtjevi kakvoće za obje jačine lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka koji propisuju iste parametre ispitivanja, uz iste granice za puštanje u promet i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće propisana su ispitivanja prikladna za ovaj farmaceutski oblik, u skladu su Ph. Eur. i ICH Q6A smjernicom.

Dostavljeni su certifikati analize za po tri serije obje jačine lijeka. Svi rezultati su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije obje jačine lijeka opremljene u pakiranje predloženo za tržište. Rezultati ispitivanja fotostabilnosti ukazuju da lijek nije osjetljiv na svjetlost. Na temelju priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 2 godine, bez posebnih uvjeta čuvanja.

III. NEKLINIČKI PODACI

Sildenafil Pharmakos Consulting je generički lijek referentnog lijeka Viagra te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

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 sildenafilila, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske. Stoga nova procjena rizika za okoliš nije potrebna.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati jednog ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Viagra 100 mg film-coated tablets, nositelja odobrenja Upjohn EESV, s tržišta Poljske.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **), bioekvivalencija je ispitana s najvećom jačinom lijeka od 100 mg, dok je za jačinu lijeka od 50 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*), s obzirom da su zadovoljeni uvjeti za *biowaiver* propisani smjernicom (sve jačine su proizvedene istim proizvodnim postupkom, kvalitativno su jednake te kvantitativno proporcionalne).

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 sekvence, 2 perioda) ispitivanje bioraspodjelivosti jednom dozom u uvjetima natašte između ispitivanog i referentnog lijeka s periodom ispiranja od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 44 zdravih odraslih muških ispitanika, od kojih je jedan ispitanik opravdano isključen iz završne analize jer je sam odustao od sudjelovanja u ispitivanju.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 24 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivala se djelatna tvar sildenafil. Nije bilo većih odstupanja od protokola. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina \pm SD, t_{max} median, raspon), N=43

Tretman	AUC _{0-t} [ng/ml/h]	AUC _{0-∞} [ng/ml/h]	C _{max} [ng/ml]	t _{max} [h]
Ispitivani lijek	1360.62 (\pm 649.73)	1378.60 (\pm 661.86)	368.85 (\pm 180.84)	1.25
Referentni lijek	1418.91 (\pm 659.55)	1433.34 (\pm 670.55)	415.93 (\pm 213.18)	1.00
*Omjer (90% CI)	94.39 88.90-100.21	--	89.32 81.49-97.90	
AUC _{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC _{0-∞}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C _{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t _{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

* ln-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC_{0-t} i C_{max} ulazi u predefinirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

U svrhu izostavljanja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) za jačine lijeka od 25 mg i 50 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja između ispitivanog lijeka jačina 25 mg, 50 mg i 100 mg. Uvjeti u kojima su provedeni usporedni profili oslobađanja su u skladu sa regulatornim standardima te su prihvatljivi.

U pH 1.2 i pH 4.5 usporedni profili oslobađanja se smatraju sličnima zbog oslobađanja više od 85% djelatne tvari unutar prvih 15 minuta dok se u pH 6.8 mogu smatrati sličnima jer je vrijednost $f_2 > 50$. Izračun f_2 se može prihvatiti obzirom na niske vrijednosti RSD%-a.

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 s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Sildenafil Pharmakos Consulting.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost Upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

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 Sildenafil Pharmakos Consulting odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Viagra 25 mg; 50 mg; 100 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting i referentnog lijeka (jačine 100 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting s referentnim lijekom.

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 lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete 27. travnja 2023. godine.

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 29. veljače 2024. godine.

Rješenje je dano kao proširenje odobrenja lijekova Sildenafil Pharmakos Consulting 50 mg filmom obložene tablete i Sildenafil Pharmakos Consulting 100 mg filmom obložene tablete.

VII. REGULATORNI POSTUPCI NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOJI SU UTJECALI NA IZMJENU JAVNOG IZVJEŠĆA O OCJENI DOKUMENTACIJE O LIJEKU

Regulatorni postupak	Izmjene u informacijama o lijeku	Datum početka postupka	Datum završetka postupka	Odobreno/odbijeno
Davanje odobrenja za stavljanje lijeka Sildenafil Pharmakos Consulting 25 mg filmom obložene tablete u promet (proširenje odobrenja; dodatna jačina)	SPC dio 1., 2., 3., 4.2., 6.5., 8. PIL dio Uvod, 3., 6.	18.8.2023.	29.02.2024.	odobreno