

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

### Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete (sildenafil)

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

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

#### Što je Sildenafil Alpha-Medical i za što se koristi?

Sildenafil Alpha-Medical je generički lijek. To znači da je Sildenafil Alpha-Medical esencijalno sličan referentnom lijeku Revatio 20 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 Alpha-Medical se koristi za liječenje odraslih bolesnika te djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina koji imaju visok krvni tlak u krvnim žilama pluća (plućnu arterijsku hipertenziju).

#### Kako djeluje Sildenafil Alpha-Medical?

Sildenafil Alpha-Medical sadrži djelatnu tvar sildenafil, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5).

Sildenafil Alpha-Medical snižava krvni tlak u plućima tako što proširuju krvne žile u plućima.

#### Kako se primjenjuje Sildenafil Alpha-Medical?

Sildenafil Alpha-Medical su filmom obložene tablete, a uzimaju se kroz usta s hranom ili bez nje.

U odraslih bolesnika preporučena doza je 20 mg tri puta na dan (u razmaku od 6 do 8 sati).

U djece i adolescenata u dobi od 1 do 17 godina preporučena doza je ili 10 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina  $\leq 20$  kg, ili 20 mg tri puta na dan ako im je tjelesna težina  $> 20$  kg.

Drugi farmaceutski oblici mogu biti primjereniji za primjenu u bolesnika koji imaju 20 kg ili manje i u drugih mlađih bolesnika koji ne mogu progutati tablete.

Za detaljne informacije o doziranju, putu primjene i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se samo na liječnički recept.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Sildenafil Alpha-Medical?**

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

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Sildenafil Alpha-Medical?**

Budući da je Sildenafil Alpha-Medical generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Sildenafil Alpha-Medical može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je Sildenafil Alpha-Medical odobren?**

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

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Sildenafil Alpha-Medical?**

Kako bi se osiguralo da se Sildenafil Alpha-Medical 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 Alpha-Medical, 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 Alpha-Medical**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 17. srpnja 2018.

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

Za više informacija o liječenju lijekom Sildenafil Alpha-Medical, 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 kolovozu 2018.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete  
(sildenafil)**

**Datum: Kolovoz 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 Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha Medical d.o.o., dana 17. srpnja 2018. godine.

Ovaj lijek indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), a u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti. Dokazana je djelotvornost u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s bolešću vezivnog tkiva.

Ovaj lijek je također indiciran za liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 17 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom. Djelotvornost u smislu poboljšanja tjelesne sposobnosti ili plućne hemodinamike dokazana je u primarnoj plućnoj hipertenziji i plućnoj hipertenziji povezanoj s prirođenom srčanom bolešću.

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

Djelatna tvar u Sildenafil Alpha-Medical filmom obloženim tabletama je sildenafil, snažan i selektivan inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). PDE5 je enzim odgovoran za razgradnju cGMP-a. Osim u kavernožnom tijelu penisa, enzim PDE5 se nalazi i u plućnim krvnim žilama. Sildenafil, stoga, povećava cGMP u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u plućima, što dovodi do njihova opuštanja. U bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom to može dovesti do vazodilatacije plućnih krvnih žila te, u manjoj mjeri, do vazodilatacije u sistemskom krvotoku.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. 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 generički lijek referentnog lijeka Revatio 20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Pfizer Limited, odobrenog 2005. godine u Europskoj uniji.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Sildenafil Alpha-Medical su filmom obložene tablete koje sadrže 20 mg sildenafil (u obliku sildenafilcitrate). Pakirane su u bijelu, plastičnu (HDPE) bočicu za tablete s plastičnim (PP) sigurnosnim zatvaračem za djecu koja sadrži 90 filmom obloženih tableta.

Pomoćne tvari u jezgri tablete su mikrokristalična celuloza, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza. Pomoćne tvari u film ovojnici su hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin.

### II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar sildenafilcitrat je opisana u Europskoj farmakopeji.

Sildenafilcitrat je bijeli do gotovo bijeli kristalni prašak, topljiv u dimetilformamidu, umjereno topljiv u acetatnoj kiselini, slabo topljiv u metanolu i vodi, gotovo netopljiv u heksanu pri 25°C±2°C.

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 sildenafilcitrat postavljen je sukladno Ph. Eur. monografiji i Ovjernici te obuhvaća sve parametre ispitivanja propisane zahtjevom proizvođača djelatne tvari.

Priloženi su certifikati analize za 3 serije djelatne tvari te su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ovjernicom su obuhvaćeni podaci o primarnom pakiranju i stabilnosti djelatne tvari (period retestiranja je 36 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima). Dodatno je proizvođač priložio podatke o ispitivanju stabilnosti djelatne tvari prema ICH protokolu na više serija sildenafilcitrata te je potvrđen period retestiranja djelatne tvari od 36 mjeseci uz čuvanje u odgovarajućim spremnicima.

### **II.3 Lijek**

Sildenafil Alpha-Medical su bijele do skoro bijele, okrugle, filmom obložene tablete promjera 7,1 mm±0,2 mm i debljine 3,2 mm±0,4 mm s oznakom "C 89" na jednoj i bez oznake na drugoj strani.

Lijek je razvijan po uzoru na referentni lijek Revatio 20 mg filmom obložene tablete (Pfizer Ltd, UK). Generički lijek Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete razvijen je na sličan način kao i prethodno odobreni generički lijek u jačini od 100 mg. Razvoj formulacije i razvoj proizvodnog postupka odgovarajuće su opisani.

Potvrđena je bioekvivalentnost između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 100 mg (referentni lijek u jačini od 100 mg odobren je pod imenom *Viagra 100 mg tablets*). Priloženi su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz serija lijeka korištenih u ispitivanju bioekvivalencije; zatim između serija ispitivanog lijeka jačine 100 mg i ispitivanog lijeka jačine 20 mg; serija lijeka Revatio 20 mg i Viagra 100 mg te serija lijeka Revatio 20 mg i ispitivanog lijeka jačine 20 mg u više medija za oslobađanje, koji su bili slični budući da se više od 85% djelatne tvari oslobodilo tijekom 15 minuta. Za jačinu lijeka od 20 mg prihvaćeno je izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije budući su zadovoljeni svi uvjeti u skladu sa smjernicom CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\* te je priloženim usporednim profilima oslobađanja između bioekvivalencijske serije ispitivanog lijeka i jačine od 20 mg demonstrirana sličnost oslobađanja.

Proizvodni postupak adekvatno je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priložen je zasebni zahtjev kakvoće za puštanje i u roku valjanosti lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik. Zahtjev kakvoće lijeka postavljen je u skladu s Europskom farmakopejom i ICH smjernicama. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za tri serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Stabilnost lijeka ispitana je u skladu s važećim smjernicama na tri serije lijeka u pakiranju predloženom za tržište. Temeljem priloženih rezultata prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci bez posebnih uvjeta čuvanja.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Sildenafil Alpha-Medical je generički lijek referentnog lijeka *L- Revatio 20 mg filmom obložene tablete* 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.

### IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeno je izvješće o ispitivanju bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka (u jačini lijeka od 100 mg) uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka *Viagra 100 mg tablets*, nositelja odobrenja Pfizer Limited, s tržišta Ujedinjenog Kraljevstva.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*), bioekvivalencija je provedena s jačinom lijeka od 100 mg, dok je za jačinu od 20 mg zatraženo izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*) na temelju podataka o:

- istom proizvodnom postupku dviju jačina lijeka,
- linearne farmakokinetike sildenafilila u ovom rasponu doza,
- istom kvalitativnom i proporcionalnom kvantitativnom sastavu dviju jačina,
- prikladnim ispitivanjima usporedbe profila oslobađanja djelatne tvari.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednokratno primijenjenih tableta sildenafilila ispitivanog i referentnog lijeka jačine 100 mg natašte, u 48 zdravih muških ispitanika s periodom ispiranja od 7 dana. Ispitivanje je provedeno u dvije sekvence, dva perioda i s dva tretmana.

Uzorci krvi uzimani su prije doziranja lijeka te 0,167, 0,33, 0,50, 0,75, 1,00, 1,25, 1,50, 1,75, 2,00, 2,25, 2,50, 3,00, 3,50, 4,00, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 10,00, 12,00, 14,00, 16,00, 20,00 i 24,00 sata nakon primjene lijeka. U uzorcima plazme određivan je sildenafilil i njegov aktivni

metabolit N-desmetil sildenafil. Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. 47 ispitanika je završilo ispitivanje te je bilo uključeno u statističku analizu. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za sildenafil:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	2183,049	2257,915	681,711	1,00 (0,33, 2,50)
Referentni lijek	2266,577	2333,492	679,200	1,25 (0,33, 3,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	96,31 (92,14-100,68)	96,76 (92,69-101,01)	100,37 (93,78-107,42)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za N-desmetil sildenafil:

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [ng*h/ml]	AUC <sub>0-∞</sub> [ng*h/ml]	C <sub>max</sub> [ng/ml]	t <sub>max</sub> [h]
Ispitivani lijek	2183,049	2257,915	681,711	1,00 (0,33, 2,50)
Referentni lijek	2266,577	2333,492	679,200	1,25 (0,33, 3,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	96,31 (92,14-100,68)	96,76 (92,69-101,01)	100,37 (93,78-107,42)	
AUC <sub>0-t</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
AUC <sub>0-∞</sub>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
C <sub>max</sub>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
t <sub>max</sub>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> za sildenafil i N-desmetil sildenafil ulazi u predefiniрани 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 jačinu od 20 mg dostavljeni su usporedni profili oslobađanja ispitivanog lijeka jačina 100 mg i 20 mg. Uvjeti u kojima su ispitivani usporedni profili oslobađanja u skladu su s preporukama smjernice *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr\**. Zaključeno je kako su profili oslobađanja za obje jačine ispitivanog lijeka slični te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedeni s jačinom lijeka od 100 mg mogu ekstrapolirati i na jačinu lijeka od 20 mg.

#### **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 Alpha-Medical.

## **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 Sildenafil Alpha-Medical odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički je lijek referentnog lijeka Revatio 20 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta Sildenafil Alpha-Medical i tableta referentnog lijeka (na jačini od 100 mg) te dodatnim usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz tableta potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Sildenafil Alpha-Medical 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 lijeka Sildenafil Alpha-Medical 20 mg filmom obložene tablete 17. srpnja 2018. godine.