

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**TADALAFIL ALFRAPHARMA**

(tadalafil)

**Alfrapharma S.r.l.**

**Numero di AIC: 048862**

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

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di TADALAFIL ALFRAPHARMA i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È TADALAFIL ALFRAPHARMA E A COSA SERVE?**

TADALAFIL ALFRAPHARMA è un medicinale contenente il principio attivo tadalafil ed è disponibile come compresse rivestite con film contenenti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg di principio attivo.

TADALAFIL ALFRAPHARMA 2,5mg, 10 mg e 20 mg si usa per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini. È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

TADALAFIL ALFRAPHARMA 5 mg si usa negli uomini per il trattamento:

- della disfunzione erettile negli uomini: questa condizione si verifica quando un uomo non riesce a raggiungere o a mantenere un’erezione idonea per un rapporto sessuale , è necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace nel trattamento della disfunzione erettile;

- dei segni e dei sintomi urinari associati ad una condizione comune chiamata iperplasia prostatica benigna: questa condizione si verifica quando la prostata ingrossa con l’età e i sintomi includono difficoltà a iniziare la minzione, sensazione di non svuotare completamente la vescica e una più frequente necessità di urinare anche durante la notte.

TADALAFIL ALFRAPHARMA è un “medicinale generico”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” Cialis®, già autorizzato in Italia.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO TADALAFIL ALFRAPHARMA?**

TADALAFIL ALFRAPHARMA può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

L’uso di TADALAFIL ALFRAPHARMA 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg compresse è raccomandato negli uomini adulti.

La dose consigliata per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale. In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell’attività sessuale. La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato per essere usato prima di una prevista attività sessuale. Non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di TADALAFIL ALFRAPHARMA (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi. In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all’incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale. L’adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

La dose raccomandata per il trattamento dell’iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti è 5 mg da assumere ogni giorno all’incirca alla stessa ora indipendentemente dai pasti. Anche per gli uomini adulti in trattamento sia per l’iperplasia prostatica benigna che per la disfunzione erettile la dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all’incirca alla stessa ora. I pazienti che non sono in grado di tollerare tadalafil 5 mg per il trattamento dell’iperplasia prostatica benigna devono considerare una terapia alternativa poiché l’efficacia di tadalafil 2,5 mg per il trattamento dell’iperplasia prostatica benigna non è stata dimostrata.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per TADALAFIL ALFRAPHARMA si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA TADALAFIL ALFRAPHARMA?**

TADALAFIL ALFRAPHARMA, il cui codice ATC è G04BE08, contiene il principio attivo tadalafil. Il tadalafil appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5. Dopo stimolazione sessuale TADALAFIL ALFRAPHARMA aiuta a rilassare i vasi sanguigni nel pene, permettendo l’afflusso di sangue al pene. Il risultato è una migliore funzione erettile.

**4) COME È STATO STUDIATO TADALAFIL ALFRAPHARMA?**

Poiché TADALAFIL ALFRAPHARMA è un medicinale generico, è stato sufficiente per TADALAFIL ALFRAPHARMA compresse effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Cialis®. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI TADALAFIL ALFRAPHARMA?**

TADALAFIL ALFRAPHARMA è un medicinale generico, pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ TADALAFIL ALFRAPHARMA E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Cialis®, i benefici di TADALAFIL ALFRAPHARMA siano 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 Cnn.

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI TADALAFIL ALFRAPHARMA?**

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 TADALAFIL ALFRAPHARMA.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A TADALAFIL ALFRAPHARMA**

Il **11/03/2022** (GU - Serie Generale n. 73 del 28-3-2022) l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di TADALAFIL ALFRAPHARMA.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per TADALAFIL ALFRAPHARMA 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg segue questo Riassunto.

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

Questo riassunto è stato redatto in data 29/04/2022.

**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. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Alfrapharma S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale TADALAFIL ALFRAPHARMA 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg compresse rivestite con film il 11/03/2022 (GU - Serie Generale n. 73 del 28-3-2022).

TADALAFIL ALFRAPHARMA può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (RR).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

TADALAFIL ALFRAPHARMA è un medicinale generico contenente il principio attivo tadalafil, presente nel medicinale di riferimento Cialis®, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Il tadalafil appartiene alla categoria farmaco terapeutica degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5(PDE5), codice ATC: G04BE08.

L’effetto del tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile è riconducibile all’inibizione della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifica che provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l’afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un’erezione. Il tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

L’effetto della inibizione della PDE5 sulla concentrazione di cGMP è stato osservato anche sulla muscolatura liscia della prostata, della vescica e del loro sistema vascolare. L’effetto di rilassamento vascolare che ne deriva aumenta la perfusione di sangue e questo potrebbe essere il meccanismo sulla base del quale i sintomi dell’iperplasia prostatica benigna sono ridotti. Questi effetti vascolari possono essere accompagnati dall’inibizione dell’attività del nervo afferente vescicale e dal rilassamento della muscolatura liscia della prostata e della vescica.

A supporto della domanda di autorizzazione del medicinale TADALAFIL ALFRAPHARMA sono stati sono stati presentati 2 studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test TADALAFIL ALFRAPHARMA e quelli del medicinale di riferimento Cialis® autorizzato in Italia.

Gli studi di bioequivalenza sono stati condotti in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

Poiché TADALAFIL ALFRAPHARMA contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cialis® è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

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

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto TADALAFIL ALFRAPHARMA contiene un principio attivo noto presente 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 PRINCIPIO ATTIVO**

INN: tadalafil

Nome chimico: (6*R*,12a*R*)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1’,2’:1,6]-pyrido [3,4-*b*] indole-1, 4-dione

Struttura:



Formula molecolare: C22H19N3O4

Peso molecolare: 389.4

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca

Solubilità: praticamente insolubile in acqua, molto solubile in dimetilsolfossido, leggermente solubile in metilen cloruro.

Punto di fusione: a circa 300°C.

Potere ottico specifico (sostanza secca): tra +78.0°C e +84.0°C

Isomerismo: R,R-isomero

Polimorfismo: Forma I

Il principio attivo tadalafil è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato ai due produttori il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea per un produttore. Il periodo di retest è definito in 60 mesi, se conservato in doppi sacchi di polietilene in una tripla busta di alluminio laminata posta in fusti di polietilene.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo, ad eccezione della stabilità, sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea per il secondo produttore.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo conservato nel confezionamento proposto per il commercio (sacchetto stratificato triplo (polietilene tereftalato/alluminio/polietilene) con sacchetti di gel di silice in mezzo, collocato in una busta in polietilene). Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 36 mesi.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

TADALAFIL ALFRAPHARMA è disponibile come compresse rivestite con film nei dosaggi da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg.

Gli eccipienti utilizzati nelle formulazioni sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea ad eccezione delle pellicole di rivestimento per le quali il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili. È stata fornita una dichiarazione relativa all’assenza del rischio BSE/TSE. Il solo eccipiente di originale animale è il lattosio; è stata fornita una dichiarazione che nella sua produzione sono utilizzati animali sani della stessa qualità utilizzata per il consumo umano. 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.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. Il titolare ha sottomesso due studi di bioequivalenza usando il dosaggio da 20 mg (uno studio a stomaco vuoto e uno studio a stomaco pieno). È stata concessa l’esenzione dalla conduzione di uno studio di bioequivalenza per i dosaggi da 2,5 mg, 5 mg e 10 mg sulla base di studi di comparabilità *in vitro.* 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**

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per i componenti dei confezionamenti primari.

**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 4 anni per TADALAFIL ALFRAPHARMA.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto TADALAFIL ALFRAPHARMA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cialis® è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

TADALAFIL ALFRAPHARMA 2,5mg, 10 mg e 20 mg si usa per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini. È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace.

TADALAFIL ALFRAPHARMA 5 mg si usa negli uomini per il trattamento:

- della disfunzione erettile negli uomini adulti. È necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace nel trattamento della disfunzione erettile;

- dei segni e dei sintomi urinari associati ad una condizione comune chiamata iperplasia prostatica benigna.

TADALAFIL ALFRAPHARMA è un “medicinale generico”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” Cialis®, già autorizzato in Italia.

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto TADALAFIL ALFRAPHARMA contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Cialis® è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

**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/home>

**Tossicologia**

La tossicologia di tadalafil è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di tadalafil è ben conosciuta. TADALAFIL ALFRAPHARMA contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento Cialis® autorizzato in Italia da più di dieci anni. Fatta eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da due studi di bioequivalenza che hanno confrontato i profili farmacocinetici di TADALAFIL ALFRAPHARMA e quelli del medicinale di riferimento Cialis®.

* Il primo studio di bioequivalenza (studio A) è stato condotto al fine di confrontare i profili farmacocinetici di TADALAFIL ALFRAPHARMA 20 mg e quelli del medicinale di riferimento Cialis®20 mg, entrambi in compresse rivestite con film, in condizioni di digiuno.
* Il secondo studio di bioequivalenza (studio B) è stato condotto al fine di confrontare i profili farmacocinetici di TADALAFIL ALFRAPHARMA 20 mg e quelli del medicinale di riferimento Cialis®20 mg, entrambi in compresse rivestite con film, con assunzione a stomaco pieno.

Gli studi sono caratterizzati da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo alla linea guida prodotto specifica EMA/CHMP/315234/2014/Rev.1, e ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per medicinale test e medicinale di riferimento.

L’utilizzo del solo dosaggio da 20 mg per gli studi di bioequivalenza è stato adeguatamente e opportunamente giustificato.

***STUDIO A***

Lo studio A è uno studio comparativo (TADALAFIL ALFRAPHARMA 20 mg compresseversus Cialis®20 mg compresserivestite con film), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, condotto su 25 volontari adulti sani di sesso maschile, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Tra il periodo I e il periodo II è stato previsto un periodo di wash-out di quattordici giorni in ogni gruppo.

I campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di tadalafil sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per tadalafil sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½, λz

e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

26 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 25 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 27 eventi avversi in 12 soggetti, tutti di lieve entità. 6 di 27 eventi avversi si sono manifestati in seguito alla somministrazione di Tadalafil AlfrapharmaSolo uno è stato probabilmente correlato al trattamento. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tadalafil 20 mg** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **(T/R) %** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t**  (ng.hr/mL) | 8166.22 | 7807.07 | 104.60 | (97.30 – 105.63) |
| **Cmax**(ng/mL) | 358.95 | 350.26 | 102.60 | (99.27– 110.21) |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

***STUDIO B***

Lo studio B è uno studio comparativo (TADALAFIL ALFRAPHARMA 20 mg compresseversus Cialis®20 mg compresserivestite con film), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover, condotto su 25 volontari adulti sani di sesso maschile, con somministrazione a stomaco pieno. Il medicinale è stato somministrato dopo 30 minuti dall’assunzione di una colazione ad alto contenuto di grassi e calorie, con un bicchiere di acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di quattordici giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 72 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di tadalafil sono stati determinati mediante un metodo analitico LC-MS/MS opportunamente convalidato.

Per tadalafil sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-72h, tmax, , t½, λz

e AUC estrapolata

La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-72h, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

26 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 24 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi statistica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 74 eventi avversi in 19 soggetti, tutti di lieve entità. 42 di 74 eventi avversi si sono manifestati in seguito alla somministrazione di Tadalafil Alfrapharma. 27 sono stati probabilmente correlati al trattamento.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati dello studio di bioequivalenza è riportata nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tadalafil 20 mg** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **(T/R) %** | **90% C.I.** |
| **AUC0-T**  (ng.hr/mL) | 8656.13 | 8538.63 | 101.38 | (97.30 – 106.80) |
| **Cmax** (ng/mL) | 408.49 | 413.52 | 98.78 | (97.30 – 106.80) |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

*Sicurezza*

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Riassunto delle problematiche di sicurezza | |
| Importanti rischi identificati | Erezione prolungata e dolorosa (priapismo)  Ipotensione/aumentato effetto ipotensivo |
| Importanti rischi potenziali | Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)  Improvvisa perdita dell’udito |
| Informazioni mancanti | Uso nei pazienti anziani (≥65 anni) |

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 TADALAFIL ALFRAPHARMA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di TADALAFIL ALFRAPHARMA è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

**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 TADALAFIL ALFRAPHARMA è ben conosciuto.

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 TADALAFIL ALFRAPHARMA sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di TADALAFIL ALFRAPHARMA 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 TADALAFIL ALFRAPHARMA è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di bioequivalenza e le relative conclusioni confermano che TADALAFIL ALFRAPHARMA e il medicinale di riferimento sono bioequivalenti.

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>).