

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**SILDENAFIL FG**

(sildenafil)

**FG**

**Numero di AIC: 044214**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Sildenafil FG e a cosa serve?**

Sildenafil FG è un medicinale contenente il principio attivo sildenafil ed è disponibile in compresse contenenti due diversi dosaggi del principio attivo: 50 mg e 100 mg.

Sildenafil FG è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Viagra, già autorizzato in Italia con procedura centralizzata. L’*European* *Public Assessment Report* (EPAR) di Viagra può essere consultato sul sito dell’Agenzia Europea dei medicinali (*European Medicinal Agency* – EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid>).

Sildenafil FG si usa per il trattamento della disfunzione erettile, cioè in quelle situazioni in cui c’è incapacità a raggiungere o a mantenere un’erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Sildenafil FG?**

Sildenafil FG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata è di una compressa da 50 mg al giorno; il medico può stabilire se diminuirla a 25 mg al giorno o aumentarla a 100 mg al giorno. 100 mg sono la dose massima giornaliera raccomandata.

Nei pazienti con problemi ai reni o al fegato il dosaggio è minore.

Le compresse vanno assunte con un po’ di acqua, possibilmente lontano dai pasti (quando il medicinale è assunto insieme al pasto, l’assorbimento e, quindi la sua azione, può essere ritardato).

**3) COME FUNZIONA Sildenafil FG?**

Sildenafil FG, il cui codice ATC è G04BE03, contiene il principio attivo sildenafil che, in presenza di una stimolazione sessuale, ripristina la funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene.

**4) COME È STATO STUDIATO Sildenafil FG?**

Poiché Sildenafil FG è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinarela bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Viagra. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Sildenafil FG?**

Sildenafil FG 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’** **Sildenafil FG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 10-11-12 ottobre 2016, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Viagra, i benefici di Sildenafil FG 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 (classificazione provvisoria Cnn).

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

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 Sildenafil FG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Sildenafil FG**

Il 18 gennaio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Sildenafil FG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Sildenafil FG 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 19.10.2016.

**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 FG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Sildenafil FG il 18 gennaio 2017.

Sildenafil FG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

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

Sildenafil FG è un medicinale generico contenente il principio attivo sildenafil (sotto forma di sildenafil citrato) presente nel medicinale di riferimento Viagra, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Sildenafil FG, il cui codice ATC è G04B E03, contiene il principio attivo sildenafil citrato che, in condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, ripristina una funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene. Il meccanismo fisiologico responsabile dell’erezione del pene implica il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L’ossido di azoto a sua volta attiva l’enzima guanilato-ciclasi che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), producendo il rilassamento della muscolatura liscia nel corpo cavernoso e consentendo quindi l’afflusso di sangue. Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Il sildenafil agisce perifericamente sulle erezioni. Il sildenafil non ha un effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso isolato dall’uomo, ma aumenta in modo efficace l'effetto rilassante dell'ossido di azoto (NO) su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP viene attivata, come avviene con la stimolazione sessuale, l’inibizione della PDE5 da parte del sildenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto è necessaria la stimolazione sessuale affinché il sildenafil possa produrre i suoi benefici effetti farmacologici previsti.

Sildenafil FG è utilizzato per il trattamento di soggetti con disfunzione erettile, ovvero dell’incapacità a raggiungere o a mantenere un’erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente. È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil FG possa essere efficace.

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

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test Sildenafil FG e quelli del medicinale di riferimento Viagra.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP).

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 relativa alla non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Sildenafil FG 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 SILDENAFIL CITRATO**

Nome chimico: 1-[[3-(6,7-Dihydro-l-methyl-7-oxo-3-propyl-I H-pyrazolo [4,3-d] pyrimidin- 5 -yl)-4-ethoxyphenyl] sulfonyl]-4-methylpiperazine, citrate (1 :1)

Struttura:



Formula molecolare: C22H30N604SC6H807

Peso molecolare: 666.71 g/mol

CAS: [71599-83-0]

Aspetto: polvere cristallina leggermente igroscopica, di colore bianco o quasi bianco.

Solubilità: leggermente solubile in acqua e metanolo; praticamente insolubile in esano.

Il principio attivo sildenafil citrato è presente in Farmacopea Europea; il produttore proposto ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata. Sono state fornite prove adeguate della struttura isolata. Tutte le potenziali impurezze note sono state identificate e caratterizzate

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllati con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il confezionamento è costituito da una doppia busta di polietilene posta all’interno di un contenitore in 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 5 anni conservano il sildenafil citrato a temperatura non superiore ai 25°C.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Sildenafil FG è disponibile in compresse rivestite contenenti due diversi dosaggi del principio attivo: 50 mg e 100 mg.

Gli eccipienti che costituiscono il nucleo delle compresse sono: croscarmellosa sodica, calcio idrogeno fosfato anidro, cellulosa microcristallina, magnesio stearato; gli eccipienti che costituiscono il rivestimento sono: lattosio, ipromellosa, triacetina, potassio sorbato, titanio diossido (E171), lacca di alluminio indaco carminio (E132).

Tutti gli eccipienti, eccetto la lacca di alluminio indaco carminio, sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. Le specifiche e i metodo analitici di controllo dell’eccipiente lacca di alluminio indaco carminio sono accettabili.

Non sono stati utilizzati eccipienti di origine animale o umana, eccetto il lattosio. Quest’ultimo è prodotto da latte ottenuto da animali sani con le stesse modalità usate per la raccolta di latte volto al 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.

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

Sono stati forniti dati comparatici relativi al profilo di dissoluzione 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 tutti i dosaggi del 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**

Sildenafil FG è confezionato in blister in PVC/PVDC/Al. 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 4 anni conservano il medicinale nella confezione originale a temperatura non superiore a 25°C.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Sildenafil FG è utilizzato per il trattamento di soggetti con disfunzione erettile, ovvero dell’incapacità a raggiungere o a mantenere un’erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente. È necessaria la stimolazione sessuale affinché Sildenafil FG possa essere efficace.

**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 di sildenafil citrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di sildenafil citrato è ben conosciuta. Con l’eccezione dello studio di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Sildenafil FG contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Viagra autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Studio di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di Sildenafil FG e quelli del medicinale di riferimento Viagra.

Lo studio era caratterizzato da un appropriato disegno ed è stato condotto in accordo ai principi GCP.

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

L’utilizzo del solo dosaggio maggiore di 100 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 48 volontari sani di sesso maschile con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 7 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 24 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di di sildenafil sono stati determinati utilizzando un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

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

48 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 46 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 35 eventi avversi correlati al trattamento. In particolare, mal di testa, nausea, vomito e cromatopsia sono stati segnalati. Non sono, tuttavia, stati rilevati eventi avversi gravi.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sildenafil (1 x 100mg)** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 1147.1 | 1221.1 | 93.94 | 89.12 - 99.02 |
| **AUC0-∞** | 1180.9 | 1252.5 | 94.28 | 89.51 -99. 32 |
| **Cmax** | 355.61 | 373.87 | 95.12 | 84.63 - 106.9 |

*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.

**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 Sildenafil FG è ben conosciuto.

**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 Sildenafil FG.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Concomitante assunzione di nitrati |
| Rischi importanti potenziali | * Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) * Effetti cardiovascolari e cerebrovasscolari (angina pectoris, blocco atrio-ventricolare, ischemia del miocardio, infarto, morte cardiaca improvvisa, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ictus) * Improvvisa perdita dell’udito * Emorragia dell’occhio * Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti * Aumentata incidenza/gravità degli eventi avversi in seguito a sovradosaggio (mal di testa, vampate di calore, capogiri, dispepsia, congestione nasale ed alterazione della vista) * Ipotensione sintomatica dovuta all’interazione con stimolatori della guanilato-ciclasi (es. Riociguat) * Erezione prolungata e priapismo |
| Informazioni mancanti | * Sicurezza d’uso di sildenafil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica * Sicurezza d’uso di sildenafil in pazienti con ipotensione * Sicurezza d’uso di sildenafil in pazienti con disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come retinite pigmentosa * Sicurezza d’uso di sildenafil in pazienti con anamnesi recente di ictus o di infarto del miocardio * Uso concomitante di altri inibitori della PDE5 o con altri trattamenti per la disfunzione erettile |

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 Sildenafil FG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che Sildenafil FG e il medicinale di riferimento Viagra 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>).