

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**PRELUD**

(Sildenafil)

**A.G.I.P.S. Farmaceutici**

**Numero di AIC: 042217**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Prelud è un medicinale contenente il principio attivo sildenafil ed è disponibile in compresse contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Prelud 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>).

Prelud 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 Prelud?**

Prelud 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 Prelud?**

Prelud, 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 Prelud?**

Poiché Prelud 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 Prelud?**

Prelud 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’ Prelud E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 7-9 aprile 2014, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Viagra, i benefici di Prelud 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 (C).

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

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 Prelud.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Prelud**

Il 2 marzo 2015 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Prelud.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Prelud 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 09.07.2015.

**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 A.G.I.P.S. Farmaceuticil’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Prelud il 2 marzo 2015.

Prelud 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.

Prelud 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.

Prelud, 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.

Prelud 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 Prelud possa essere efficace.

Poiché Prelud 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 Prelud 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 Prelud 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: 5-[2-Ethoxy-5-[(4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl]-1-methyl-3-propyl-1,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate.

Struttura:



Formula molecolare:

Peso molecolare: 666.71 g/mol

CAS: [145040-37-5]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca, leggermente igroscopica.

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

Polimorfismo: sildenafil citrato mostra polimorfismo.

Il principio attivo sildenafil citrato è presente in Farmacopea Europea; entrambi i produttori proposti hanno 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 nonché della stabilità della forma polimorfica utilizzata. 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 primario è una busta di polietilene trasparente posta all’interno di un fustino.

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 3 anni per un produttore e di 5 anni per il secondo.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Prelud è disponibile in compresse rivestite contenenti diversi dosaggi del principio attivo: 25 mg, 50 mg e 100 mg.

Gli eccipienti sono: croscarmellosa sodica, calcio idrogeno fosfato anidro, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, titanio diossido (E171).

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Gli eccipienti di originale animale sono il lattosio e il magnesio stearato; per essi 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.

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**

Prelud è confezionato in blister trasparente di PVC/Alluminio. 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 2 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Prelud 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**

Prelud 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 Prelud 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 Prelud 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 Prelud e quelli del medicinale 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 100 mg per lo studio di bioequivalenza è stato opportunamente giustificato.

Lo studio di bioequivalenza è uno studio comparativo, controllato, randomizzato, a dose singola, 2-periodi, crossover condotto in 40 volontari sani di entrambi i sessi con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di 9 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 mediante un metodo analitico HPLC-MS-MS opportunamente convalidato.

Per sildenafil e il metabolita piperazina N-desmetil 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

40 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 36 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio, si sono manifestati 5 eventi avversi lievi o moderati possibilmente correlati al trattamento. In particolare, venivano riscontrati febbre, prurito inguinale, gastroenterite e infezione del tratto respiratorio superiore. Non sono stati rilevati eventi avversi gravi.

Gli eventi avversi sono stati simili tra medicinale test e medicinali di riferimento.

*Parametri farmacocinetici*.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **SILDENAFIL** | | |
| **Parametro** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t** | 104.20 | 98.02- 110.75 |
| **AUC0-∞** | 104.19 | 98.00- 110.80 |
| **Cmax** | 94.79 | 86.00 -104.48 |
| **PIPERAZINA N-DESMETIL SILDENAFIL** | | |
| **AUC0-t** | 99.31 | 92.35- 106.804 |
| **AUC0-∞** | 100.13 | 93.24- 107.52 |
| **Cmax** | 91.75 | 83.65 -100.65 |

*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 Prelud 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 Prelud.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | Ipersensibilità  Interazioni con nitrati (potenziamento degli effetti ipotensivi)  Ipotensione per interazioni con medicinali alfa-bloccanti e con medicinali inibitori del citocromo P450 isoenzima CYP3A4, compreso il succo di pompelmo |
| Rischi importanti potenziali | Neuropatia ottica ischemica non arteritica anteriore (NAION)  Improvvisa perdita dell’udito  Emorragia oculare |
| Informazioni mancanti | Uso in pazienti con grave insufficienza epatica  Uso in pazienti predisposti al sanguinamento o con ulcera peptica attiva  Uno in pazienti ipotesi  Uso in pazienti con recente storia di ictus o infarto miocardico  Uso in pazienti con patologia retinica degenerativa ereditaria (ad esempio retinite pigmentosa) |

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 Prelud sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Prelud 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 Prelud 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 Prelud 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>).