



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Tadallos

20 mg filmtabletta

(tadalafil)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Medico Uno Pharmaceuticals SE

Kelt: 2017. november 22.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyag	10
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése.....	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	13
III.2 Farmakológia	13
III.3 Farmakokinetika	13
III.4 Toxikológia.....	13
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	13
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	14
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés.....	15
IV.2 Farmakokinetika	
IV.2.1 Irodalmi adatok.....	15
IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat	15
IV.3 Farmakodinámia	18
IV.4 Klinikai hatásosság.....	18
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	18
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása.....	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése.....	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte a Tadallos 20 mg filmtabletta gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A készítmény hatóanyaga a tadalafil. Mindegyik Tadallos filmtabletta 20 mg tadalafilt tartalmaz.

Egyéb összetevők:

- tablettamag: laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát és magnézium-sztearát;
- filmbevonat: hipromellóz, laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172) és talkum.

A Tadallos 20 mg filmtabletta (a továbbiakban: Tadallos) sárga színű, ovális alakú, a tablettá egyik oldalán bemetszéssel, a másik oldalon „T 20” jelzéssel ellátott, mindkét oldalán domború filmtabletta. Átlátszó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A Tadallos tadalafil hatóanyagot tartalmaz, mely az ún. foszfodiészteráz-5-gátlók csoportjába tartozik.

A Tadallos a felnőtt férfiak ún. erektilis diszfunkciójának, azaz merevedési zavarának kezelésére használják (amikor nehézséget okoz a hímvesszőnek a szexuális tevékenységhez szükséges mértékű merevedését elérni, ill. fenntartani). A Tadallosról igazolták, hogy jelentősen javítja a szexuális tevékenységhez alkalmas hímvessző-merevedés elérésének képességét.

Szexuális ingerlést követően a Tadallos ellazítja a hímvessző ereit, amelynek hatására a véráramlás fokozódik, és merevedés következik be. Merevedési zavar hiányában a Tadallosnak nincs hatása.

Fontos kiemelni, hogy a Tadallos nem hatékony szexuális ingerlés nélkül. Használójának és partnerének ugyanúgy szüksége van a szexuális előjátékra, mint ha nem szedne a merevedési zavar kezelésére gyógyszert.

Tudnivalók a Tadallos alkalmazása előtt

Ne szedje a Tadalloszt,

- aki allergiás a tadalafilra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére;
- aki bármilyen organikus nitrát-hatóanyagú készítményt vagy nitrogén-oxid képző hatóanyagú készítményt, pl. amil-nitrit tartalmú készítményt szed. Ezeket a gyógyszereket angina pectoris („mellkasi fájdalom”) kezelésére használják, és a Tadallos fokozza a hatásukat. Aki bármilyen nitrát-készítményt szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, közölje kezelőorvosával;

- akinek súlyos szívbetegsége van, vagy a közelmúltban, az utóbbi 90 napban szívrohama volt;
- akinek a közelmúltban, az utóbbi 6 hónapban agyi keringészavara volt;
- akinek alacsony a vérnyomása, vagy magas vérnyomását nem kezelik megfelelően;
- akinél valaha előfordult látásvesztés egy ún. „nem-arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia” nevű betegség (NAION) miatt. Ezt az állapotot a „szem szélütésének” nevezik;
- aki riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériás hipertónia (a tüdők ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdők ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. A foszfodiészteráz-5-gátlók, mint a Tadallos, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomás-csökkentő hatását. Aki riociguátot szed, vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tadallos szedése előtt beszélni kell a kezelőorvossal. Aki ezt a gyógyszert alkalmazza, annak tudnia kell arról, hogy a szexuális tevékenység szívbetegségben kockázatos lehet, mert megterheli a szívet. Aki szívbetegségben szenved, közölje ezt kezelőorvosával.

A tabletták szedése előtt az is beszéljen kezelőorvosával,

- aki sarlósejtes vérszegénységben (a vörös vértestek betegségében) szenved;
- aki mielóma multiplex-ben (a csontvelő rákos megbetegedésében) szenved;
- aki leukémiában (a vérsejtek rosszindulatú megbetegedésében) szenved;
- akinél a hímvessző anatómiai eltérése áll fenn,
- aki súlyos májbetegségben szenved;
- aki súlyos vesebetegségben szenved.

A Tadallos hatékonysága nem ismeretes olyan betegeknél, akiknél

- kismencedei sebészeti beavatkozás történt,
- a dűlmirigy (prosztatata) egészének vagy egy részének eltávolítása történt a prosztatata idegeinek átvágásával (radikális, az idegképleteket nem kímélő dűlmirigy eltávolítás).

Akinek a látása hirtelen romlik, vagy látásvesztést tapasztal, hagyja abba a Tadallos szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Néhány, tadalafilt szedő betegnél halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés előfordulását figyelték meg. Bár nem ismert, hogy ez az esemény közvetlen kapcsolatban áll-e a tadalafillal, akinek a hallása romlik vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést tapasztal, hagyja abba a Tadallos szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A Tadallos nők számára nem javallt.

Gyermekek és serdülők

A Tadallos szedése gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők számára nem javallt.

Egyéb gyógyszerek és a Tadallos

Tájékoztatni kell a kezelőorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mint már volt róla szó: ne szedjen Tadallost, aki már nitrátokat szed.

Néhány gyógyszer hatását befolyásolhatja a Tadallos, vagy azok befolyásolhatják, hogy mennyire hat a Tadallos. Ilyenek:

- alfa-receptor-gátló készítmények (melyeket magas vérnyomás vagy jóindulatú prosztata-megnagyobbodással járó húgyúti tünetek kezelésére alkalmaznak),
- egyéb vérnyomáscsökkentők,
- riociguát,
- egy ún. 5-alfa-reduktáz-gátló (melyet jóindulatú prosztata-megnagyobbodás kezelésére alkalmaznak),
- ketokonazol (gombás fertőzés kezelésére) vagy az AIDS, illetve HIV-fertőzés kezelésére használt proteáz-gátlókat,
- fenobarbitál, fenitoin vagy karbamazepin (görcsrohamgátló gyógyszerek),
- rifampicin, eritromicin, klaritromicin vagy itrakonazol,
- merevedési zavar kezelésére szolgáló egyéb készítmények.

A Tadallos egyidejű alkalmazása itallal és alkohollal

Az alkohol hatásával kapcsolatos információ alább (a „Hogyan kell szedni a Tadallost” alfejezetben) található.

A grapefruité befolyásolhatja, hogy mennyire hat a Tadallos, és óvatosan fogyasztandó.

Termékenység

Állatkísérletek során (kutyák kezelésekor) a hímivarsejtek termelése csökkent a herékben. Néhány férfinél is észleltek hímivarsejtszám-csökkenést. Nem valószínű azonban, hogy ez a hatás a termékenység zavarához vezet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A klinikai vizsgálatok során néhány Tadallost szedő férfi beszámolt szédülésről. Gondosan ellenőrizni kell, hogyan reagál a beteg a tablettára, mielőtt autót vezetne vagy gépet kezelne.

A Tadallos tejcukrot tartalmaz.

Aki bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezd szedni ezt a gyógyszert.

Hogyan kell szedni a Tadallost?

A Tadallos tablettát szájon át alkalmazandó, kizárólag férfiak részére. A tablettát egészben, egy kevés vízzel kell lenyelni. A tablettát bevehető étkezés közben vagy anélkül.

A 10 mg-os adagolás biztosítása érdekében a tablettán található bemetszés mentén egyenlő adagokra osztható (felezhető).

A javasolt kezdő adag egy darab 10 mg-os tadalafil tablett a szexuális tevékenység előtt. Azonban az orvos dönthet úgy, hogy egy darab 20 mg-os tablett adagot rendel, mert az általánosan javasolt 10 mg-os adag nem elégséges.

A Tadallos tablettát a tervezett szexuális tevékenység előtt legalább 30 perccel lehet bevenni. A bevételt követően 36 órán át hatékony lehet.

Napi egy tablett Tadallosnál nem szabad többet bevenni. A 20 mg-os Tadallos a várható szexuális tevékenység előtt alkalmazandó, folyamatos mindennapos használata ellenjavallt.

A 10 mg-os adagolás biztosítása érdekében a tablettán található bemetszés mentén egyenlő adagokra osztható (felezhető).

Amennyiben a javasolt adagolás nem biztosítható a Tadallos 20 mg filmtablettával (ha a kezelőorvos 5 mg-ra vagy 2,5 mg-ra csökkent a napi adagot), abban az esetben másik, az adagolási javaslatnak megfelelő hatásereőségű tadalafil készítmény alkalmazandó.

Fontos megjegyezni, hogy a Tadallos nem hatékony szexuális ingerlés nélkül. Az alkalmazójának és partnerének ugyanúgy szüksége van a szexuális előjátékra, mintha nem szedne gyógyszert a merevedési zavar kezelésére.

Az alkoholfogyasztás befolyásolhatja a merevedési képességet, és átmenetileg csökkentheti a vérnyomást. Aki Tadallost vett be vagy tervez bevenni, ne fogyasszon nagy mennyiségű (0,08% vagy magasabb véralkohol szintet eredményező) alkoholt, mivel az fokozhatja a felálláskor jelentkező szédülés kockázatát.

Mit tegyen, aki az előírtnál több Tadallost vett be?

Forduljon kezelőorvosához. Mellékhatásokat észlelhet, melyek leírása a következő alfejezetben található.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Tadallos is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a hatások általában enyhék vagy mérsékelték.

Aki az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz:

- allergiás reakció, beleértve a bőrkiütést (gyakorisága „nem gyakori”),
- mellkasi fájdalom – aki ilyet észlel, ne vegyen be nitrát-készítményt, hanem azonnal forduljon orvoshoz (gyakorisága „nem gyakori”),
- hosszasan fennálló és esetleg fájdalmas merevedés a Tadallos bevitelét követően (gyakorisága „nem gyakori”). Aki 4 órán túl fennálló folyamatos merevedést észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához,
- hirtelen kialakuló látásvesztés (gyakorisága „ritka”).

Egyéb jelentett mellékhatások:

Gyakori (100 beteg közül 1-10 betegnél észlelték): fejfájás, hátfájdalom, izomfájdalom, kar- és láb fájdalom, az arc kipirulása, orrdugulás és emésztési zavar.

Nem gyakori (1000 beteg közül 1-10 betegnél észlelték): szédülés, gyomorfájás, hányinger, hányás, a savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), homályos látás, szemfájdalom, nehézlégzés, vér jelenléte a vizeletben, szívdobogásérzés, gyors szívverés, magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, orrvérzés, fülzúgás, a kezek, lábak vagy a bokák duzzanata és fáradtság.

Ritka (10 000 beteg közül 1-10 betegnél észlelték): ájulás, görcsrohamok és átmeneti emlékezetkiesés, a szemhéjak duzzanata, a szemek vörössége, hirtelen kialakuló halláscsökkenés vagy hallásvesztés, csalánkiütések (viszkető vörös duzzanatok a bőrfelszínen), hímveszővérzés, vér jelenléte az ondóban és fokozott verejtékezés.

Ritkán jelentettek szívrohamot és agyi keringési zavart is férfiaknál a Tadallos szedés ideje alatt. A legtöbb ilyen férfi esetében a gyógyszer szedése előtt már ismert volt a szívbetegség.

Ritkán jelentettek részleges, átmeneti vagy tartós látáscsökkenést egyik vagy mindkét szemén.

Néhány olyan egyéb ritka mellékhatást jelentettek Tadallost szedő férfiaknál, melyeket nem észleltek a klinikai vizsgálatok során. Ilyenek: migrén, az arc feldagadása, súlyos allergiás reakció, mely az arc vagy torok duzzanatát váltja ki, súlyos bőrkkiütés, a szemek vérellátási zavarát okozó bizonyos kórképek, szabálytalan szívverés, mellkasi fájdalom és hirtelen szívhalál.

Gyakrabban jelentettek szédülést és hasmenést a 75 éves kor feletti, Tadallost szedő férfiaknál.

Gyakrabban jelentettek hasmenést a 65 év feletti, tadalafilt szedő férfiaknál.

Hogyan kell a Tadallost tárolni?

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, de a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

Tudományos összefoglaló

Ez a modul a Tadallos 20 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2017. augusztus 31-én fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező *az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről* szóló Európai Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelve 10 cikk (1) bekezdése és I. melléklet II. rész 2. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005 (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdésében és 1. sz. melléklete 2. rész 2. pontjában foglaltaknak megfelelő generikus gyógyszerként való forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte a Tadallos 20 mg filmtabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Medico Uno Pharmaceuticals SE.

A forgalomba hozatali engedély az 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, generikus beadvány) került kiadásra. A Tadallos 20 mg készítménynek a referens gyógyszerrel való bioegyenértékűségét megfelelő biohasznosulási vizsgálattal igazolták. A referens készítmény a Lilly S.A. Cialis 20 mg filmtabletta készítménye volt, amelyet centrális eljárásban engedélyeztek 2002-ben.

A Tadallos 20 mg filmtabletta hatóanyaga a tadalafil.

A Tadallos 20 mg filmtabletta javallata: erectilis dysfunctio kezelése felnőtt férfiaknál. A tadalafil hatásának eléréséhez szexuális stimuláció szükséges.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

A Tadallos 20 mg filmtabletta gyógyszerkészítmény tadalafilt tartalmaz hatóanyagként.

A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti, generikus engedélyezési eljárásra vonatkozó kérelmet.

A referens gyógyszerrel való bioegyenértékűséget megfelelő biohasznosulási vizsgálatokkal igazolták. A referens készítmény a 2002-ben centralizált eljárás során engedélyezett Cialis 20 mg filmtabletta (Lilly) volt.

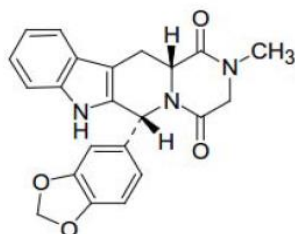
II.2 Hatóanyag

A tadalafil hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező Európai Gyógyszerkönyvi (Ph. Eur.) Megfelelőségi Tanúsítvány (CEP) formájában nyújtotta be, további adatokkal kiegészítve.

Nemzetközi szabadnév (INN): tadalafil

Kémiai név: (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-metil-2,3,6,7,12,12a-hexahidropirazino[1',2':1,6]-pirido[3,4-b]indol-1,4-dion

Szerkezet:



A tadalafil fehér vagy csaknem fehér por, dimetil-szulfoxidban bőségesen, metilén-kloridban kevésbé oldódik, vízben gyakorlatilag oldhatatlan.

A hatóanyag szerkezetének bizonyítására és gyártására vonatkozó adatokat az Európai Gyógyszerminőségi Igazgatóság (EDQM) a CEP megszerzésére irányuló eljárás során értékelte. A tanúsítvány kiegészítő információt tartalmaz gyártás-specifikus szennyezőre, oldószer-maradéokra és újravizsgálati időre.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, valamint a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik.

A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek jó teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia-

anyagokat a készítménygyártó megfelelően jellemezte. A hatóanyag megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) genotoxikus szennyezőkről kiadott iránymutatásának.

A CEP-en megjelölt újravizsgálati időt a megadott csomagolóanyagban az EDQM által értékelt stabilitási adatok megfelelően alátámasztották.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelését a kérelmező megfelelően igazolta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A készítmény sárga színű, ovális alakú, egyik oldalán bemetszéssel, a másik oldalon „T 20” jelzéssel ellátott, mindkét oldalán domború filmtabletta.

Csomagolása: átlátszó PVC/PVDC/Alumínium buboréksomagolás és doboz.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja a referens gyógyszerhez alapvetően hasonló készítmény kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza:

- *tablettamag*: laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz (alacsony szubsztitúciós fokú), nátrium-lauril-szulfát, mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát;
- *filmbevonat*: hipromellóz, laktóz-monohidrát, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172) és talkum.

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur., illetve egy esetben az Amerikai Gyógyszerkönyv vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A készítmény mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált. Összehasonlító szennyezésprofil- és a kioldódási vizsgálatok eredményei igazolják a referens készítménnyel való *in vitro* egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely GMP-nek való megfelelése bizonyított.

A készítmény minőségi követelményei megfelelnek a Ph Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q6A iránymutatásának. A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási tételek analitikai bizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek, a 10/2011/EK, illetve az 1935/2004/EK rendeletnek.

A készítmény stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a 2 éves lejáratú időt. A készítmény különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A készítmény alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Tadallos 20 mg filmtabletta minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a készítmény biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A tadalafil farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatok elvégzésére a hatóanyaggal nem volt szükség. A beadvány a referens készítménnyel való bioegyenértékűsége hivatkozik és szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságairól.

Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A tadalafil, az 5. típusú foszfordieszteráz (PDE5) szelektív, reverzibilis inhibitora. A foszfordieszteráz enzim rendes körülmények között a ciklikus guanozin-monofoszfátot (cGMP) bontja le. A szexuális stimuláció hatására cGMP szabadul fel a péniszben, ahol a corpus cavernosumban lévő simaizmot ellazítja, lehetővé téve ezzel a vér fokozott beáramlását a péniszbe, ami erekciót vált ki. A cGMP lebomlásának gátlása révén a tadalafil visszaállítja az erekciós funkciót. Szexuális stimuláció hiányában a tadalafilnak nincs hatása.

III.3 Farmakokinetika

A tadalafil farmakokinetikai tulajdonságaiban különbségek vannak az állatmodellek és az ember között. Patkányokon végzett vizsgálatokban jóval rövidebb felezési időt figyeltek meg, ami adódhat abból, hogy a kis állatok, például a patkányok esetében a metabolizmus sebessége sokkal gyorsabb, mint az emberé, azonban a különböző fajok közötti különbség mechanizmusa nem pontosan ismert.

III.4 Toxikológia

A hatóanyaggal új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra.

A nem-klinikai adatok alapján a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

III.5 Környezetterhelési kockázat-bebecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat bebecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a

környezeti terhelést, mivel alapvetően hasonló környezeti terheléssel járó készítmények helyettesítésére szolgál.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Hivatkozó, generikus beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a tadalafil farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A Tadallos 20 mg filmtabletta forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A tadalafil a cGMP-re specifikus 5-ös típusú foszfodieszteráz (PDE5) hatásos és szelektív gátlója. A tadalafil a PDE5 gátlása révén hatékonyan fokozza az endogén nitrogén-oxid hatását a corpus cavernosumban. Amikor a szexuális stimulus hatására nitrogén-oxid szabadul fel, a PDE5 gátlása emelkedett cGMP szintekhez vezet a corpus cavernosumban. A tadalafil kedvező terápiás hatásához szexuális stimulus szükséges.

A tadalafil humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A beadvány forgalomban lévő referens készítménnyel való bioegyenértékűség igazolására alapozott.

IV.2 Farmakokinetika

IV.2.1 Irodalmi adatok

Felszívódás és eloszlás: a tadalafil orális adagolás után gyorsan felszívódik, és a plazmában megfigyelt legnagyobb átlagos koncentrációt megközelítőleg az adagolást követő 2 óra időtartam alatt éri el. Farmakokinetikája egészséges egyénknél idő és dózis tekintetében lineáris. A felszívódás mértékét az étkezés nem befolyásolja.

A felszívódás után a tadalafil több mint 90 %-a plazmafehérjékhez kötődik.

Biotranszformáció: a tadalafilt elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 izoenzim metabolizálja, fő lebomlási terméke a metilkatekol-glükuronid. A metabolit klinikailag nem hatékony, mivel legalább 13 000-szer kevésbé kötődik a PDE5-höz, mint a tadalafil.

Elimináció: a tadalafil inaktív metabolitjai elsősorban a széklettel (61%), és kisebb mértékben a vizelettel (36%) ürülnek. Felezési ideje 17,5 óra.

IV.2.2 Bioegyenértékűségi vizsgálat

A kérelmező forgalomban lévő referens gyógyszerrel való bioegyenértékűsége hivatkozott. A referencia-készítmény a Lilly S.A. (Spanyolország) Cialis 20 mg filmtabletta készítménye volt.

A beadványban egy éhgyomri és egy teltyomri bioegyenértékűségi vizsgálatról nyújtott be eredményeket a kérelmező.

Éhgyomri vizsgálat

A Tadallos 20 mg filmtabletta farmakokinetikai tulajdonságait egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dózisú, kétkarú (teszt-referens T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú keresztezett, éhgyomri vizsgálatban hasonlították össze a referens Cialis 20 mg filmtablettával, megfelelő kimosási periódussal. A vizsgálatba egészséges felnőtt önkénteseket vontak be.

Mindkét esetben megfelelően hosszú éhezés után történt a kezelés a vizsgálati készítményekkel, szájon át történő bevétellel, ülő helyzetben, vízzel, mindkét periódus elején, a randomizációs sémának megfelelően.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg a vizsgálati és a referens készítmény esetében:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max} , $AUC_{(0-t)}$,
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: T_{max} , $AUC_{(0-\infty)}$, $t_{1/2}$, λ_z , $AUC_{\%Extrap_obs}$.

A bioegyenértékűség megállapításához szükséges elsődleges farmakokinetikai paraméterek, valamint a másodlagos paraméterek, az alkalmazott statisztikai módszerek megfelelően lettek megválasztva, összhangban vannak az EMA érvényben levő bioegyenértékűségről szóló (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) útmutatójának ajánlásaival.

A bioegyenértékűségi vizsgálat – a szponzor állítása szerint – megfelelt a GCP követelményeknek (CHMP/ICH/135/95 ICH Topic E6), az ide vonatkozó ICH útmutatóknak, valamint a Helsinki Deklarációnak.

A vizsgálat eredményei:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
$AUC_{(0-t)}$	97.5	90.54 - 104.93	20.0
C_{max}	86.2	81.35 - 91.31	15.6

¹ Estimated from the Residual Mean Squares.

Új biztonságossági probléma nem merült fel a vizsgálat során. Mindkét vizsgálati készítmény biztonságosnak bizonyult és jól tolerálták a vizsgálatba bevont önkéntesek.

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat eredményei alapján a teszt- és a referens készítmény bioegyenértékűnek tekinthető éhgyomri esetben, felnőttekben alkalmazva.

Teltgyomri vizsgálat

A vizsgálati modell egycentrumos, nyílt, laboratórium-vakosított, randomizált, egyszeres dóziszú, kétkarú (T-R vagy R-T sorrend), kétperiódusú keresztezett, teltgyomri vizsgálat volt, megfelelő kimosási periódussal, elegendő felnőtt önkéntesekben.

Mindkét esetben megfelelően hosszú éhezés után elfogyasztott magas zsír- és kalóriatartalmú vegetáriánus reggelit követően történt a kezelés a vizsgálati készítményekkel, szájon át történő bevétellel, vízzel, ülő helyzetben, mindkét periódus elején, a randomizációs sémának megfelelően.

A fő vizsgálati paraméterek az alábbiak voltak:

- elsődleges farmakokinetikai paraméterek: C_{max} , $AUC_{(0-t)}$,
- másodlagos farmakokinetikai paraméterek: T_{max} , $AUC_{(0-\infty)}$, $t_{1/2}$, λ_z , $AUC_{\%Extrap_obs}$

A teszt- és a referens készítmény bioegyenértékűségének eldöntéséhez szükséges elsődleges és másodlagos farmakokinetikai paraméterek megfelelően lettek megválasztva, összhangban az érvényben levő bioegyenértékűségi útmutató ajánlásaival (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**).

A bioegyenértékűségi vizsgálat – a szponzor állítása szerint – megfelelt a GCP követelményeknek (CHMP/ICH/135/95 ICH Topic E6), az ide vonatkozó ICH útmutatóknak, valamint a Helsinki Deklarációnak.

A vizsgálat eredményei:

Pharmacokinetic Parameter	Geometric Mean Ratio Test/Reference	90% Confidence Intervals	CV% ¹
$AUC_{(0-t)}$	103.2	98.74 - 107.76	11.9
C_{max}	105.5	100.87 - 110.41	12.3

¹ Estimated from the Residual Mean Squares.

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálat eredményei alapján a teszt- és a referens készítmény bioegyenértékűnek tekinthető teltgyomri esetben, felnőttekben alkalmazva.

Új biztonságossági probléma nem merült fel a vizsgálat során. Mindkét vizsgálati készítmény biztonságosnak bizonyult és jól tolerálták a vizsgálatba bevont önkéntesek.

Összefoglalás

A benyújtott bioegyenértékűségi vizsgálatok teljes mértékben kielégítik a vonatkozó kritériumokat a bioegyenértékűségi útmutató (CPMP/EWP/WP/1401/98 Rev. 1/Corr**) követelményei szerint.

A vizsgálatok eredményei alapján a teszt- és a referens készítmény bioegyenértékűnek tekinthető mind éhgyomri, mind teltgyomri esetben, felnőttekben alkalmazva.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmechanizmussal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Ez generikus beadvány esetében ez elfogadható.

IV.4 Klinikai hatásosság

Az indikációs kör megfelel a magyarországi originátorénak. Az originátor Cialis 20 mg filmtabletta készítmények hatásossága jól ismert, generikus készítmény esetén ettől eltérés nem várható.

A bioegyenértéküség vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvetlenül igazoló saját eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A benyújtott bioegyenértéküség vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelentkezett. A tadalafil mellékhatás-profilja jól ismert. A generikus gyógyszer esetében új biztonsági kockázat nem valószínű. Tekintettel arra, hogy a kérelmezett készítmény egyenértékűnek tekinthető a referenssel, így klinikai biztonságossága is azonosnak tekinthető.

IV. 6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

<i>A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása</i>	
Fontos azonosított kockázatok	Priapismus. Hypotonia/fokozott hypotoniás hatás.
Fontos lehetséges kockázatok	Nem-arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION). Hirtelen kialakuló halláscsökkenés.
Hiányzó információ	Időskori (≥ 65 év) alkalmazás.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia-tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról* szóló 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmény és nem szükséges további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése embereken. A Tadallos 20 mg filmtabletta (Medico Uno Pharmaceuticals SE) bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Cialis 20 mg filmtablettával (Lilly S. A.) a kérelmező bizonyította.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a tadalafil hatóanyag generikus készítménye.

A kérelmező megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a tadalafil nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A Tadallos 20 mg filmtabletta bioegyenértékűségét az originálisnak tekinthető Cialis 20 mg filmtablettával a kérelmező bizonyította.

A benyújtott dokumentáció megfelel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI.18.) EüM rendelet 7.§ (1) bekezdése által előírt követelményeknek és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A tadalafilra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

A Tadallos 20 mg filmtabletta forgalomba hozatali engedélyének megadása javasolt az alábbi indikációban: erectilis dysfunctio kezelése felnőtt férfiaknál. A tadalafil hatásának eléréséhez szexuális stimuláció szükséges.

V.2 Osztályozás

Kizárólag orvosi vényre kiadható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: