



Publikus értékelő jelentés

Szakmai értékelés

Termék neve:

Merewin 50, 100 mg rágótabletta

szildenafil-citrát

Törzskönyvi szám:

OGYI-T-22272

Kérelmező:

Pharmanox Kft.

Dátum: 2012. október 10.

Ez a jelentés az Merewin 50, 100 mg rágótablettára vonatkozó forgalomba hozatali engedély iránti kérelem szakmai értékelése alapján készült.
Az eljárás 2012. szeptember 9-én fejeződött be.
Az engedélyezés utáni változások a VI. Módosítások modulban találhatók.

TARTALOM

I. Bevezetés	
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés.....	
II.2 Hatóanyag	
II.3 Gyógyszerkészítmény	
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés	
III.2 Farmakológia	
III.3 Farmakokinetika.....	
III.4 Toxikológia	
III.5 Környezetvédelmi kockázatbecslés.....	
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése	
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	
IV. 2 Farmakokinetika	
Irodalmi összefoglaló	
Bioegyenértékűségi vizsgálat	
IV.3 Farmakodinámia.....	
IV.4 Klinikai hatásosság.....	
IV.5 Klinikai biztonságosság.....	
IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése.....	
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat.....	
V.1 A forgalomba hozatal feltételei	
V.2 Alkalmazási előírás	
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	
VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek értékelő jelentés szövegét	

I. BEVEZETÉS

A Kérelmező az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexében a Parlament és a Tanács 2001/83/EK irányelvének 8 cikk (3) bekezdése és a 7. pontja, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabályok: az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról szóló 2006. évi XCV. törvény felhatalmazása alapján kiadott, az emberi alkalmazásra engedélyezett forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendelet 5. § (2) b) pontjának melléklete 2. rész 7. pontjában foglaltaknak megfelelő kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és a hatásosságra vonatkozó adatok a GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet Főigazgatóság engedélyezési eljárásának 100 mg rágótabletta forgalomba hozatalát. A forgalomba hozatali engedélyezett Pharmedon Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszer forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (IX. 18.) EüM rendelet 7. § (1) bekezdése alapján (generikus beadvány) került kiadásra. A referencia-készítmény a P. centralizált eljárás során engedélyezett Viagra filmtablettája volt.

A tablettákat Viarapid néven nyújtották be, majd a kérelmező kérte a név megváltoztatását.

A készítmény hatóanyaga a szildenafil-citrát.

A készítmény javallata: erectilis dysfunctio — a kielégítő szexuális teljesítmény elérése, illetve fenntartásának képtelensége — kezelésére.

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

tisztaságvizsgálat, hatóanyag-tartalom, oldószermaradványok, részecske-sűrűség és röntgendiffrakció.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei a hatóanyaggyártó által kifejlesztett, validált módszerekkel végzik. A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai teljesítőképességét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minőség-ellenőrzési referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a minőség-ellenőrző.

A hatóanyag megfelel a genotoxikus szennyezőkről kiadott EMA-iránymutatásnak.

Stabilitási vizsgálatok során egyetlen paraméterben sem észleltek jelentős változást, így a javasolt újravizsgálati időt a benyújtott stabilitási adatok megfelelően alátámasztják.

A hatóanyaggyártás GMP megfeleléségét a kérelmező megfelelően alátámasztja.

II.3 Gyógyszerkészítmény

50 mg rágótabletta: fehér, háromszög alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású "50" jelzéssel;

100 mg rágótabletta: fehér, háromszög alakú, mindkét oldalán domború, egyik oldalán mélynyomású "100" jelzéssel.

A rágótabletták átlátszó PVC/PCTFE –Alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az originális készítményhez alapvetően új fejlesztése volt, s ezt megfelelően dokumentálták. A készítmény minőség-ellenőrzési összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeként a készítmény a következő összetevőket tartalmaz: kálium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, laktóz-monohidrát, povidon (E951), kroszkarmellóz-nátrium, borsmenta aroma, magnézium-sztearát vagy sósav (pH- beállításához).

A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi cikkelyekben meghatározottaknak – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyekkel. Összehasonlító szennyezésprofil és a kioldódási vizsgálatok eredményei referencia termékkel való egyenértékűséget.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatok részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhelyi vizsgálatok bizonyították.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. Gyógyszerforma cikkelyének és az ICH Q6A irányelv útmutatásának.

módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszer irányelveknek megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményeinek megfelelnek a specifikációnak. A bioegyenértékűségi vizsgálatban szereplő gyártási módok minőségbizonylatát mellékeltek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelő analitikai bizonylatokat benyújtották.

A rágótabletták átlátszó PVC/PCTFE – Alumínium buborékcsonkban kerül forgalomba. A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyag vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek.

A termék stabilitási vizsgálatait a vonatkozó irányelveknek megfelelően elvégzett adatok alátámasztják a 30 hónap alkalmazási időtartamot. A készítmény hőmérsékletet nem igényel, fénytől védve, az eredeti csomagolásban tárolható.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszer-előírásnak elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

A Merewin 50 mg és 100 mg rágótabletták minősége megfelel a vonatkozó követelményeknek, a javasolt lejáratí idő végéig bizonyított a hatóanyag minősége. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a biztonságosságát és hatékonyságát.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A szildenafil farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai megfelelően további farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálatokra vonatkozóan nem volt szükséges a készítmény kockázat/haszon arányát értékelni. A beadvány a szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismert farmakológiai tulajdonságairól. Generikus beadvány esetében ez a szöveg összefoglalás megfelel a vonatkozó követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A szildenafil az erektilis dysfunctio kezelésére szolgáló, orálisan alkalmazható, a hímivessző merevedéséért felelős életatni folyamatok során szexuális stimuláció hatására szabadul fel a corpus cavernosumban. Ezt követően a NO-cikláz enzim hatására, amely növeli a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szintjét a corpus cavernosum simaizomzatának ellazulását, valamint vér beáramlását a szildenafil a cGMP-specifikus 5-ös típusú foszfodiészteráz (PDE-5) inhibitora a barlangos testekben, ahol az a cGMP lebontásáért felelős.

III.3 Farmakokinetika

Az orálisan beadott szildenafil rövid idő alatt felszívódik. Ez a folyamat a biohasznosulás — a terápiás dózistartományban dózisfüggően — 25-30%. Étellel együtt beadva a felszívódás üteme csökken.

Mind a szildenafil, mind a vérben keringő legjelentősebb, N-emetil-sildenafil plazmafehérjéhez való kötődése jelentős, 90% feletti. A májban metabolizált szildenafil metabolitok alakjában, nagyobb mértékben a széklettel kiválasztódik.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológia vizsgálatok eredményei nem kerültek elő, így volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga jól ismert vegyület tulajdonságokkal.

III.5 Környezetvédelmi kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázat becslést, amely megfelel az EMEA/CHMP/SWP/4447/00 útmutatónak. A készítmény alkalmazása nem okoz 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 vizs. benyújtott irodalmi összefoglalók a szildenafil farmakológiai, toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A Merewin 50 mg és 100 mg rágótabletták engedélyezésére generikus filmtablettákkal való igazolt egyenértékűsége alapján került sor bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül új klinikai adatokat nem nyújtott összefoglalást. Hasonló beadványok esetében ez elfogadható.

IV.2 Farmakokinetika

Irodalmi összefoglaló

Felszívódás után 60 perccel a szildenafil eléri csúcskoncentrációját, majd át beadva a görbe alatti terület és a maximális plazmakoncentráció javasolt terápiás dózistartományban (25 – 100 mg) a bevett adag. Ha a szildenafilt étkezés közben veszik be, a felszívódás sebesen átlagosan 60 perccel nő és átlagosan 29%-kal csökken a C_{max} érték. Mind éhgyomorra, mind étkezés közben bevehető, de utóbbi bekövetkezte késedelmet szenvedhet.

A szildenafilt főként a CYP3A4 és kisebb mértékben a CYP2C9 izoenzimjei metabolizálják. Legjelentősebb keringő metabolit keletkezik. Ennek a metabolitnak a foszfodiészteráz-szelektivitása szildenafiléhoz; a PDE5-höz való *in vitro* affinitása pedig annak kb. 40%-a. A szildenafil plazmakoncentrációja a szildenafilénak mintegy 40%-a. A szildenafil felezési ideje a plazmában kb. 3 – 5 óra, aktív metabolitjáé 4 óra.

Bioegyenértékűségi vizsgálat

A készítmény bioegyenértékűségét a referencia-készítménnyel (filmtabletta, Pfizer) egy nyílt, randomizált, egyszeri adagolású, kétszabványos elrendezésű keresztezett vizsgálatban ellenőrizték. A vizsgálat az alábbiak voltak: 0.16, 0.33, 0.50, 0.67, 0.92, 1.08, 1.33, 1.67, 2.00, 6.00, 8.00, 10.00, 12.00, 16.00 és 24.00 óra. A két vizsgálati periódus között el.

A szildenafilt a plazmában validált HPLC-MS/MS eljárással határozták meg.

Az önkéntesek bevonása, a vizsgálat vezetése és dokumentációja megfelel a GCP követelményeknek.

A vizsgálat során az alábbi farmakokinetikai paramétereket határozták meg, és a referens készítmények esetében:

- elsődleges paraméterek: AUC_t , C_{max} ,
- másodlagos paraméterek: AUC_{∞} , $t_{1/2}$, t_{max} , k_{el} .

A $t_{\max}$ kivételével a kinetikai számítások eredményeképpen kapott paramétereket logaritmikusan transzformálták, majd kiszámolták a vizsgált (T) és a referens készítmény (R) kinetikai paramétereinek átlag arányát és a 90% konfidencia intervallumát. A bioegyenértékűséget akkor tekintjük igazoltnak, ha az AUC_t és $C_{\max}$ konfidencia intervallumai a kiindulási skálán a 0.8-1.25 között esnek.

Eredmények:

Farmakokinetikai paraméter	Arány	Konfidencia-intervallum
AUC_t	99.64 %	92.23-107.6
$C_{\max}$	92.59 %	82.7-103.67

Az elsődleges hatékonysági paraméterek vonatkozásában a vizsgált készítmény és a referens készítmény közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, mert az AUC_t és $C_{\max}$ vonatkozásában a megfelelő konfidencia intervallumba estek. Ennek alapján az elvégzett bioegyenértékűségi vizsgálat alapján a Viarapid (Merewin) 100 mg rágótabletta bioegyenértékű (referencia) filmtablettával bizonyítottan tekinthető.

Az értékelés figyelembe vette, hogy a bioegyenértékűségi vizsgálatot a szildenafil készítményekkel (közönséges filmtabletta illetve rágótabletta) végezték.

- a szildenafil ugyan erőteljes „first-pass” metabolizmust mutat, de a felszívódás ilyen szempontból nem tekinthető azonosnak a gyomorfürdővel, a felszívódással,
- azonban a rágótabletta nem arra való, hogy a hatóanyag a szájon át, hanem a szildenafilra vonatkozó farmakokinetikai paraméterek megfigyelésére vonatkozó (itt részleteiben be nem mutatott módon) nagyon pontos bioegyenértékűség tehát kimondható.

Az egyenértékűség a kisebb hatásereőségű 50 mg-os tablettára is kiterjed.

- annak összetétele a vizsgált 100 mg-os készítménnyel dózis-arányban megegyezik,
- gyártóhelye ugyanaz,
- *in vitro* kioldódása a szokásos átlag pH-értéken nagyon gyors (illetve a vonatkozó európai útmutató követelményeinek).

IV.3 Farmakodinámia

Új eredmények benyújtására nem került sor, ami generikus beadvány esetében nem szükséges.

Irodalmi adatok szerint a szildenafil természetes körülmények között a véráramlás fokozásával állítja helyre a károsodott erek működését, a péniszbe irányuló véráramlás fokozásával állítja helyre a károsodott erek működését, a hímvessző merevedéséért felelős élettani folyamatok során a szexuális monoxid szabadul fel a barlangos testekben. A nitrogén-monoxid a szildenafil hatására aktiválása révén növeli a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szintjét a barlangos testek simaizomzatának ellazulását és a vér beáramlását eredményez.

barlangos testekben található cGMP-specifikus, annak lebontásáért foszfodiesteráz enzim szelektív inhibitora.

IV.4 Klinikai hatásosság

A bioegyenértékűségi vizsgálaton kívül klinikai hatásosságot közvelemény eredményt nem nyújtottak be. Ez generikus beadvány esetében elfogadható.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A bioegyenértékűségi vizsgálat során új, nem várt mellékhatás nem jelezte, bizonyította, hogy a kérelmezett gyógyszer egyenértékű a referenciagátablettával. Klinikai biztonságosságuk is azonosnak tekinthető.

IV.6 A klinikai szempontok megbeszélése

Generikus beadvány esetén a bioegyenértékűség bizonyítása a követelmények szerint embereken további hatásbizonyító vizsgálatok elvégzése. A Merewin 503 rágótabletta bioegyenértékűségét a Viagra tablettákkal (Pfizer) a kérelmező bizonyította. Ezért klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély megadható.

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

A beadvány a szildenafilfil hatóanyag generikus készítménye. A kérelmező dysfunctio – a kielégítő szexuális teljesítéshez szükséges penis erectio fenntartásának képtelensége – kezelésére.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományos készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek (hatóanyagra) vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja az értékét. A Merewin rágótabletta bioegyenértékűségét a Viagra filmtabletta kérelmező bizonyította. A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva p

V.1 A forgalomba hozatali engedély feltételei

Forgalomba hozatal utáni speciális kötelezettségek

Ilyen előírása nem szükséges.

Farmakovigilancia rendszer

A kérelmező által alkalmazott farmakovigilancia rendszer követelményeknek. A kérelmezőnek folyamatosan rendelkeznie farmakovigilancia meghatalmazott személy. Biztosított, hogy bármi kapcsolatos kedvezőtlen hatás – akár az Európai Gazdasági Térség területén kívül észlelik – bejelentésre és feldolgozásra kerül.

Kockázatkezelési terv

A kérelmező úgy érvelt, hogy kockázatkezelési terv – amint azt a EMEA/CHMP/96268/2005 meghatározza – benyújtása az adott esetben, mert a szóban forgó generikus beadványban szereplő hatóanyag ismert, s alkalmazására első sorban másik, azonos hatóanyag helyettesítésekor kerül sor. Ezért a kérelmező a benyújtott biztonsághoz kapcsolódó ajánlásokat elegendőnek találja a gyógyszer alkalmazásának fenntartásához. A kérelmező rutin farmakovigilancia túlmenően kiegészítő kockázatsökkentő tevékenységet nem terhelte elfogadható.

Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések (PSUR)

A kérelmező 3 éves PSUR ciklust javasolt, a „nemzetközi születési Point megjelölésével. A javaslatot az értékelő elfogadta.

Osztályozás

Kizárólag orvosi rendezvényhez kötött gyógyszer.

V.2 Alkalmazási előírás

Az alkalmazási előírás gyógyszerészeti szempontból megfelelő, harmonizált a referencia-készítményével.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és a 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: