



Zāļu valsts aģentūra

PUBLISKAIS NOVĒRTĒJUMA ZIŅOJUMS

**Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes
Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes
(Sildenafilum)**

Reģ. Nr. 15-0230; 15-0231

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks :
Maxpharma Baltija UAB,
Lietuva**

PNZ sagatavošanas datums: 2015. gada 22. septembris

Informācija par reģistrācijas procedūru:

Reģistrācijas veids//Likumīgais pamats	Nacionālā reģistrācijas procedūra/ Iesniegums ģenēriskām zālēm Dir.2001/83/EK 10 (1) pants
Zāļu nosaukums	Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes
Aktīvās viela	Sildenafilum
Zāļu forma, stiprums	Apvalkotās tabletes, 50 mg; 100 mg
Farmakoterapeitiskā grupa	Uroloģiskie līdzekļi; līdzekļi erektilās disfunkcijas ārstēšanai.
Farmakoterapeitiskā klasifikācija (ATĶ kods)	G04BE03
Iesniedzēja nosaukums un adrese	Maxpharma Baltija UAB, Juozapavičiaus g. 6/2, LT-09310, Lietuva
Procedūras numurs	15-0230; 15-0231
Procedūra pabeigta	09.09.2015.

I. IEVADS

Zāļu reģistrācijas pamatojums ir Direktīvas 2001/83/EK 10 (1) pants - *iesniegums ģenēriskām zālēm*. Šī nacionālā reģistrācijas procedūra attiecas uz ģenērisko pieteikumu, kurā pierādīta ģenērisko zāļu būtiska līdzība ar atsauces (oriģinālajām) zālēm *Viagra 50 mg, 100 mg film-coated tablets, Pfizer Ltd, Lielbritānija*. kam reģistrācijas apliecība izsniegta atbilstoši Eiropas Savienības Direktīvas 2001/83/EK 8 (3) panta – pilns iesniegums zināmai aktīvai vielai-prasībām. Šis iesnieguma veids izmanto atsauci uz informāciju, kas atrodama atsauces zāļu reģistrācijas dokumentācijas farmakoloģiskajā, toksikoloģiskajā un klīniskajā daļā. Atsauces zāles ir zāles, kuras ir reģistrētas un tiek izplatītas pamatojoties uz pilnu reģistrācijas dokumentācijas komplektu, kas ietver ķīmisko, bioloģisko, farmaceitisko, farmako-toksikoloģisko un klīnisko pētījumu datus. Šī informācija pilnībā publiski nav pieejama. Ģenēriskās zāles var reģistrēt pēc atsauces zāļu datu aizsardzības perioda beigām.

Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes un Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes ir recepšu zāles.

Zāles indicētas: pieaugušiem vīriešiem ar erektilo disfunkciju (nespēju sasniegt vai uzturēt pietiekamu dzimumlocekļa erekciju apmierinošai dzimumfunkcijai).

Zāļu raksturojums

Farmakoterapeitiskā grupa (ATĶ kods-i). Uroloģiskie līdzekļi; līdzekļi erektilās disfunkcijas ārstēšanai. (G04BE03).

Terapeitiskās indikācijas. Zāles indicētas pieaugušiem vīriešiem ar erektilo disfunkciju (nespēju sasniegt vai uzturēt pietiekamu dzimumlocekļa erekciju apmierinošai dzimumfunkcijai). Lai *Sildenafil Maxpharma* iedarbotos, nepieciešams seksuāls uzbudinājums. Dozēšana, devas un lietošana. Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 50 mg dienā, to lieto 1 stundu pirms seksuālās aktivitātes. Maksimālā dienas deva ir 100 mg. Maksimālais lietošanas biežums ir vienreiz dienā. Pacienti ar glomerulārās filtrācijas ātrumu, lielāku par 30 ml/min, ir jālieto parastā deva. Ja zāles lieto kopā ar uzturu, darbības sākums var būt vēlāks nekā tukšā dūšā. Pacienti ar glomerulārās filtrācijas ātrumu, mazāku par 30 ml/min, kā arī pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem nepieciešams lietot mazāku devu - 25 mg dienā. Zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem.

Plašāka informācija par lietošanu un devām ir aprakstīta zāļu aprakstā.

II. KVALITĀTES ASPEKTI

II.1 Ievads

Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes ir zilas, garenas tabletes ar uzrakstu "50". Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes ir zilas, garenas tabletes ar uzrakstu "100". Aktīvā viela ir sildenafilis. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg vai 100 mg sildenafilā (citrāta veidā), kā arī sekojošas palīgvielas – kalcija hidrogēnfosfāta dihidrātu, mikrokristālisko celulozi, magnija stearātu, bezūdens koloidālo silīcija dioksīdu, kroskarmelozes nātrija sāli, hipromelozi, titāna dioksīdu (E171), makrogolu 6000, talku un indigokarmīna alumīnija krāsvielu (E132).

Zāles iepakotas PVH/Alumīnija blisteros. Iepakojumā ir 1; 4; 8 vai 12 tabletes (50 mg) un 4; 8 vai 12 tabletes (100 mg).

Atbilstība labas ražošanas prakses (GMP) prasībām

Pirms reģistrācijas nacionālajā procedūrā ZVA ir pārliecinājusies par GMP standartu ievērošanu ražošanas procesā. ZVA ir iesniegti apliecinājumi, ka visās ražošanas vietās tiek ievērotas labas ražošanas prakses prasības.

II.2 Aktīvā viela

Zāļu sastāvā ietilpstošā aktīvā viela ir **sildenafilis** citrāta sāls veidā. *INN:* Sildenafil citrate. *Ķīmiskais nosaukums:* 1-{{[3-(6,7-Dihidro-1-metil-7-okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoksifenil]sulfonil}-4-metilpiperazīna citrāts (1 : 1)}. *CAS No:* 171599-83-0; 139755-83-2 (sildenafilis). *Molekulārā formula:* C₂₂H₃₀N₆O₄S x C₆H₈O₇. *Molekulas masa:* 666,71 g/mol.

Dokumentācijai pievienotā informācija par aktīvās vielas vispārīgajām īpašībām (struktūras formula, izskats, šķīdība un šķīduma pH, kušanas apgabals, disociācijas konstante pK_a, sadalīšanās koeficients) ir uzskatāma par pietiekošu. Sildenafilam nav hirālo centru un polimorfo

formu (pulvera rentgenstaru difraktogramma, literatūras dati). Aktīvā viela ir aprakstīta Ph. Eur. un USP

Par sēriju izlaidi atbildīgā ražotāja kvalificētā persona ir apliecinājusi, ka aktīvā viela tiek ražota saskaņā ar Labas ražošanas prakses prasībām.

Aktīvās vielas ražotājs ir iesniedzis Aktīvās vielas pamatlietu (EDMF/ASMF).

Galvenais aktīvās vielas pamatlietas ASMF procedūras uzdevums ir atļaut aktīvās vielas ražotāja konfidenciālam intelektuālajam īpašumam vai tehnoloģiskajām prasmēm būt aizsargātiem, vienlaikus ļaujot iesniedzējam vai reģistrācijas apliecības īpašniekam uzņemties pilnu atbildību par galaproduktu, tā kvalitāti, un aktīvās vielas kvalitātes kontroli. Kompetentajām institūcijām tādējādi tiek piešķirtas pieejas tiesības pilnai informācijai, kas nepieciešama, lai novērtētu aktīvās vielas atbilstību prasībām galaproduktā.

Aktīvās vielas specifiskācija ir atbilstoša, lai kontrolētu tās kvalitāti, un atbilst spēkā esošo normatīvo aktu prasībām. Sēriju analīžu rezultāti pierāda aktīvās vielas atbilstību specifiskācijai un spēkā esošās Eiropas Farmakopejas monogrāfijas prasībām.

Stabilitātes pētījumi sildenafilila citrātam veikti atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām.

Ilgtermiņa un paaugstināto stabilitātes pētījumu rezultāti pamato sildenafilila citrāta kvalitātes atbilstību specifiskācijas prasībām uzglabāšanas laikā un ražotāja noteikto atkārtotās pārbaudes periodu 3 gadus.

II.3 Galaprodukts

P.1 Sastāvs

Sildenafilil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes. Katra tablete satur sildenafilila citrātu devā, kas atbilst 50 mg sildenafilila. Sildenafilil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes. Katra tablete satur sildenafilila citrātu devā, kas atbilst 100 mg sildenafilila.

Palīgvielas: kalcija hidrogēnfosfāta dihidrāts; mikrokristāliska celuloze; magnija stearāts; koloidālais bezūdens silīcija dioksīds; kroskarmelozes nātrija sāls; hipromeloze; titāna dioksīds (E171); makrogols 6000; talka; indigokarmīna alumīnija krāsviela (E132).

Zāles iepakotas PVH/Alumīnija blisteros. Iepakojumā ir 1; 4; 8 vai 12 tabletes (50 mg) un 4; 8 vai 12 tabletes (100 mg).

P.2 Zāļu formas izstrāde

Zāļu formas izstrādes galvenais uzdevums bija izveidot produktu analogu references zālēm VIAGRA 50 mg vai 100 mg apvalkotās tabletes.

Ir pierādīta abu produktu *in vivo* ekvivalence, ko apstiprināja bioekvivalences pētījumu rezultāti.

Zāļu formas iepakojums pasargā to no apkārtējās vides iedarbības un nodrošina tās kvalitātes nemainīgumu visu uzglabāšanas laiku. Iepakojums nav toksisks, ir piemērots kontaktam ar pārtikas produktiem un saderīgs ar zāļu formas sastāvdaļām.

Galprodukta zāļu formas izstrāde un tās apraksts ir pietiekoši pamatoti un atbilstoši spēkā esošām Eiropas likumdošanas prasībām.

P.3 Ražošana

Galaprodukta ražošanas process ir atbilstoši aprakstīts un ilustrēts ar abu zāļu stiprumu procesa plūsmas shēmām.

Pievienots ražošanas apraksts un standarta izlaides sērijas ražošanas formula.

Ražošanas procesa laikā veiktās pārbaudes ir atbilstošas procesa kvalitatīvas un stabilas norises nodrošināšanai. Ir identificētas ražošanas procesa kritiskās stadijas un starpprodukti.

P.4 Palīgvielu kontrole

Visas galaprodukta ražošanā izmantotās palīgvielas, izņemot indigokarmīna alumīnija krāsvielu, ir aprakstītas Ph. Eur, tāpēc to kvalitāte tiek kontrolēta atbilstoši farmakopejas prasībām, lietojot farmakopejas metodes.

Indigokarmīna alumīnija krāsvielas kvalitāte tiek pārbaudīta saskaņā ar firmas iekšējo specifikāciju, kura sastādīta atbilstoši ES normatīvo aktu prasībām.

Dzīvnieku izcelsmes palīgvielas vai jaunas palīgvielas zāļu ražošanā netiek izmantotas.

P.5 Galaprodukta kontrole

Visas galaprodukta izlaides sērijas tiek kontrolētas atbilstoši kvalitātes specifikācijai.

Produkta specifikācijā ietverti visi šo zāļu formu raksturojošie parametri, kas noteikti attiecīgā Eiropas farmakopejas monogrāfijā. Noteiktie parametri un to limiti ir atbilstoši šai zāļu formai.

Galaprodukta kvalitātes kontrolei izmantotas farmakopejas analītiskās metodes, kā arī firmas metodes, kuras izstrādātas uz adaptēto farmakopejas standarta metožu bāzes. Analītisko metožu apraksti ir iekļauti dokumentācijā.

Iesniegtie sēriju analīžu rezultāti apstiprina galaprodukta atbilstību specifikācijai.

P.6 Iepakojums

Zāles iepakotas PVH/Alumīnija blisteros.

Dokumentācijai pievienotā iepakojuma sertificējošā dokumentācija apstiprina tā piemērotību zāļu pakošanai un atbilst Eiropas farmakopejas un Eiropas Savienības normatīvo aktu prasībām.

P.7 Galaprodukta stabilitāte

Stabilitātes pētījumi veikti atbilstoši spēkā esošām vadlīnijām un ir noteikts uzglabāšanas laiks – 2 gadi. Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

II.4 Diskusija par kvalitātes aspektiem

Zāļu ķīmiskā un farmaceitiskā dokumentācija un vispārējais kvalitātes kopsavilkums ir apmierinoši un atbilst spēkā esošām Latvijas un Eiropas normatīvo aktu prasībām. Zāļu kvalitāti raksturojošie parametri tiek kontrolēti, lai nodrošinātu zāļu nepārtrauktu kvalitāti.

III. NEKLĪNISKIE ASPEKTI

III.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas - sildenafilā - farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas. Jauni dati par sildenafilā papildus neklīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10(1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni neklīniskie pētījumi nav jāveic.

III.2 Ne-klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums par zāļu neklīnisko dokumentāciju, kas datēts ar 2013. gadu. Eksperta kopsavilkuma veidošanā ir izmantota 31 zinātniskā publikācija par laika periodu no 1999. gada līdz 2006. gadam.

Kopsavilkumā eksperts īsumā apraksta sildenafilā farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības. Eksperts norāda, ka pētījumos netika iegūti dati par kancerogenitāti (lietojot pelēm 18 - 21 mēnesi devā, kas 0,6 reizes pārsniedz maksimālo tolerēto devu 10 mg/kg), mutagenitāti/klastogenitāti, fertilitātes traucējumiem (lietojot ilgāk nekā 60 mg/kg/dienā žurku mātītēm 36 dienas un 102 dienas žurku tēviņiem), teratogenitāti, embriotoksicitāti/fetotoksicitāti (lietojot 200 mg/kg/dienā žurkām un trušiem organoģenēzes periodā).

Eksperta kopsavilkums par zāļu farmakoloģiskām, farmakokinētiskām un toksikoloģiskām īpašībām sniedz visu nepieciešamo informāciju. Pamatojoties uz preklīnisko pētījumu datiem, sildenafilis ir drošas zāles cilvēkiem.

III.3 Ekotoksicitāte/vides riska novērtējums (*Environmental Risk Assessment - ERA*)

Sildenafil Maxpharma 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas citu sildenafilu saturošu zāļu aizvietošanai tirgū. Šo zāļu reģistrēšana nepalielinās kopējo sildenafilā apjomu, kas nonāks apkārtējā vidē. Šīs zāles nesatur komponentus, kas rada papildus draudus apkārtējai videi zāļu uzglabāšanas, izplatīšanas, lietošanas un iznīcināšanas laikā. Šo iemeslu dēļ novērtējums vides riskam nav nepieciešams.

IV. KLĪNISKIE ASPEKTI

IV.1 Ievads

Zāļu aktīvās vielas - sildenafilā - farmakodinamiskās, farmakokinētiskās un toksikoloģiskās īpašības ir labi zināmas, tam ier pierādīta efektivitāte un panesamība. Jauni dati par sildenafilā papildus klīniskajiem pētījumiem nav iesniegti, kas ir pieņemams šāda veida iesniegumam. Saskaņā ar ES Direktīvas 2001/83EK 10(1) pantu, lai reģistrētu ģenēriskās zāles, jauni klīniskie pētījumi nav jāveic.

IV.2 Farmakokinētika

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 30 līdz 120 minūšu laikā (vidēji 60 minūtēs), ja zāles lieto tukšā dūšā. Vidējā absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas ir 41% (diapazonā no 25-63%). Pēc sildenafilā perorālas lietošanas AUC un C_{max} pieaug proporcionāli devai visā ieteicamo devu diapazonā (25-100 mg). Lietojot sildenafilu maltītes laikā, tā absorbcijas ātrums krītas un t_{max} pagarinās vidēji par 60 minūtēm, bet C_{max} samazinās vidēji par 29%. Sildenafilā vidējais izkliedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) ir 105 l, kas norāda sadalījumu audos. Sildenafilā noārdīšanā piedalās divi aknu mikrosomu izoenzīmi - CYP3A4 (galvenais izoenzīms) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs metabolisma ceļš). Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts rodas sildenafilā N-demetilācijas rezultātā. Šī metabolīta selektivitātes profils attiecībā uz fosfodiesterāzēm ir līdzīgs sildenafilā profilam, un tā iedarbības spēks uz PDE5 *in vitro* ir aptuveni 50% no sildenafilā iedarbības

spēka. Šī metabolīta koncentrācija plazmā ir aptuveni 40% no sildenafilā koncentrācijas plazmā. N-demetil-metabolīts tiek pakļauts tālākām pārvērtībām, tā terminālās eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Sildenafilā kopējais klīrenss organismā ir 4 l/stundā, un eliminācijas pusperiods terminālā fāzē ir 3-5 stundas. Pēc perorālas vai intravenozas ievadīšanas sildenafilis tiek izvadīts metabolītu veidā, galvenokārt ar fekālijām (aptuveni 80% no ievadītās devas), mazāk - ar urīnu (aptuveni 13% no ievadītās devas).

Pateicoties sildenafilā labi zināmajām farmakokinētiskajām īpašībām un klīniskajai pieredzei, jauni farmakokinētiskie pētījumi nav nepieciešami.

Zāļu reģistrācijas pamatojumam iesniegts viens bioekvivalences pētījums (pētījuma Nr. 2010-2429). Tas ir randomizēts, 2 periodu, šķērsriezuma, atklāts, vienas devas pētījums tukšā dūšā, kurā salīdzinātas reģistrējamās (testa) zāles sildenafilā 100 mg tablets ar atsauces zālēm Viagra 100 mg tabletēm (Pfizer Limited, Lielbritānija). Pētījums veikts 2010. gada jūlijā –augustā Pharma Medica Research Inc, Kanādā. Pētījuma analītiskā daļa veikta Anapharm Europe, Spānijā. Ņemot vērā sildenafilā lineāro farmakokinētiku, 100 mg tablešu stipruma izvēle salīdzinošā biopieejamības pētījuma veikšanai ir akceptējama.

Bioekvivalences pētījumā piedalījās 58 veseli brīvprātīgie. Lai noteiktu farmakokinētiskos rādītājus, tika ņemti asins paraugi pirms zāļu lietošanas un pēc zāļu lietošanas.

Farmakokinētiskie parametri (n=54)

Parametrs	Terapijas režīms	Vidējais			Attiecība		90% TI	Intrasub. CV (%)
		Aritm.	(CV%)	Ģeometr.				
AUC _t	A	1381.19	(43)	1267.45	A vs. B	103.16	97.34 - 109.32	18
	B	1341.75	(46)	1228.69				
AUC _{inf}	A	1422.22	(42)	1309.98	A vs. B	102.12	96.76- 107.77	17
	B	1379.38	(45)	1282.82				
C _{max}	A	463.51	(49)	417.42	A vs. B	103.89	94.17- 114.61	31
	B	439.26	(44)	401.81				
T _{max}	A	1.06	(64)					
	B	1.01	(63)					

A - testa zāles, B - atsauces zāles

AUC_{inf} laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes intervālā no nulles līdz bezgalībai

AUC_t laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes intervālā no nulles līdz t stundām

C_{max} maksimālā koncentrācija plazmā

T_{max} laiks līdz maksimālās moncentrācijas sasniegšanai

3 cilvēki pārtrauca dalību pētījumā personīgu iemeslu dēļ, 1 dalībnieks pārtrauca dalību pētījumā pēc 1. perioda nevēlamās blakusparādības dēļ - vemšanas dēļ. Kopumā 38 dalībniekiem tika novērotas 109 nevēlamās blakusparādības. Biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības: bradikardija (n=6), reibonis (n=25), galvassāpes (n=22), diskomforts acīs (n=4), fotofobija (n=7),

miegainība (n=3), slikta dūša (n=3). Nevēlamo blakusparādību biežums un to veids bija līdzīgs abos terapijas režīmos. Pētījuma laikā netika novērotas būtiskās nevēlamās blakusparādības. Novērotās nevēlamās blakusparādības neietekmēja pētījuma dalībnieku terapijas drošuma aspektus.

Testa zāļu C_{max} un AUC 90% TI rādītāji, salīdzinot ar atsauces zālēm, ir vadlīnijā *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr** noteikto 80%-125% kritēriju robežās. Pamatojoties uz iesniegtā bioekvivalences pētījuma rezultātiem, testa zāles Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm Viagra 100 mg tabletes.

Pamatojums bioekvivalences pētījuma rezultātu ekstrapolēšanai uz Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotām tabletēm ir pamatots un saskaņā ar vadlīnijas *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 4.1.6. apakšpunkta nosacījumiem.

IV.3 Farmakodinamika un klīniskā efektivitāte

Sildenafil ir perorāls līdzeklis erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Dabīga seksuāla kairinājuma apstākļos tas atjauno traucētu erektilo funkciju, palielinot asiņu pieplūdumu dzimumloceklim. Erekcijas fizioloģiskai norisei ir nepieciešama slāpekļa oksīda (NO) atbrīvošanās kavernozaļos ķermeņos seksuālās stimulācijas laikā. Slāpekļa oksīds savukārt stimulē enzīma guanilātciklāzes aktivitāti, kas izraisa cikliskā guanozīnmonofosfāta (cGMP) līmeņa pieaugumu, rezultātā rodas kavernozaļo ķermeņu gludās muskulatūras atslābums, ļaujot tajos ieplūst asinīm. Sildenafil ir spēcīgs un selektīvs cGMP specifiskās 5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitors kavernozaļos ķermeņos, kur PDE5 ietekmē noris cGMP degradācija. Sildenafil ietekmē erekciju, iedarbojoties tikai lokāli. Tiešas relaksējošas iedarbības uz izolētu cilvēka kavernozaļo ķermeni sildenafilam nav, taču šīs zāles ievērojami pastiprina NO relaksējošo iedarbību uz šiem audiem. Aktivējoties NO/cGMP metabolisma ceļam, kā tas notiek seksuāla uzbudinājuma laikā, sildenafil ierosinātā PDE5 kavēšana izraisa izteiktu cGMP koncentrācijas palielināšanos kavernozaļos ķermeņos. Tāpēc sildenafil vēlamais farmakoloģiskais efekts iestājas vienīgi seksuālās stimulācijas gadījumos. Pētījumos *in vitro* noskaidrots, ka sildenafil selektīvi iedarbojas uz PDE5, kas ir iesaistīts erekcijas procesā. Efekts uz PDE5 ir vairāk izteikts nekā uz citām zināmajām fosfodiesterāzes formām. Desmit reizes vājāka ir darbība uz PDE6, kas piedalās gaismas pārvadē tīklenē. Pateicoties izteiktajai selektivitātei, pie maksimālās ieteicamās devas, sildenafilam nav būtiska efekta uz citām fosfodiesterāzes formām (80 reizes vājāka iedarbība uz PDE1, 700 reizes vājāka iedarbība uz PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 un 11). Salīdzinot PDE5 ar PDE3, uz PDE5 sildenafil darbojas 4000 reizes selektīvāk nekā uz PDE3 - cAMP specifisku fosfoesterāzes izoformu, kas piedalās sirds kontraktilitātes regulācijā.

IV.4 Klīniskā eksperta ziņojums

Ir iesniegts eksperta kopsavilkums (2013. gads) par klīnisko dokumentāciju. Kopsavilkumā eksperts īsumā analizē bioekvivalences pētījuma datus, norādot, ka sildenafil C_{max} individuālā mainība ir aptuveni 29%, kas nosaka, ka 90% TI ir 80 - 125% robežās. Izvērtējot bioekvivalences pētījuma datus (AUC_t un C_{max}), var secināt, ka zāles ir bioekvivalentas.

Kopsavilkumā īsumā tiek aprakstītas sildenafilila farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības. Pamatojoties uz zāļu reģistrācijas pieteikumu atbilstoši *10(1) pantu (Directive 2001/83/EC)* - līdzību ar zālēm *Viagra*, eksperts norāda, ka efektivitātes un drošuma pētījumi ar zālēm *Sildenafil* nav veikti, kas arī nav nepieciešami šāda veida iesniegumam.

Kopsavilkuma veidošanā ir izmantotas 7 zinātniskās publikācijas par laika periodu no 2000. gada līdz 2010. gadam.

IV.5 Klīniskais drošums un diskusija par klīniskiem aspektiem

Sildenafilila drošums ir labi zināms. Jauni dati par drošumu nav iesniegti un nav nepieciešami šāda veida iesniegumam. Pamatojoties uz klīnisko dokumentāciju un zinātnisko publikāciju datiem, var secināt, ka nepastāv potenciāls risks sabiedrības veselībai, ja zāles tiek lietotas atbilstoši sniegtajām rekomendācijām norādītajās indikācijās. Bioekvivalences pētījuma dati neliecina par jauniem vai neparedzētiem zāļu drošuma aspektiem. Reģistrācijai iesniegtās zāles ir uzskatāmas par bioekvivalentām atsauces zālēm.

IV.6 Riska pārvaldības plāns (RPP) un kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu

Saskaņā ar 2012. gada 19. jūnija Komisijas Īstenošanas Regulu (EK) 520/2012 par Eiropas Parlamenta un Padomes Regulā (EK) Nr. 726/2004 un Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvā 2001/83/EK noteikto farmakovigilances darbību izpildi reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis riska pārvaldības plānu, kurā atspoguļotas farmakovigilances darbības ar Sildenafilil Maxpharma 50 mg un 100 mg apvalkoto tablešu lietošanu saistītu risku konstatēšanai, raksturošanai, novēršanai vai mazināšanai.

Kārtējās farmakovigilances darbības un kārtējie riska mazināšanas pasākumi ir atbilstoši konstatētajam Sildenafilil Maxpharma 50 mg un 100 mg apvalkotās tabletes drošuma raksturojumam.

Iesniegts kopsavilkums par farmakovigilances sistēmu.

IV.7 Konsultācijas ar pacientu grupām

Konsultācijas ar pacientu grupām par lietošanas instrukcijas saprotamību, kas nodrošina, ka lietošanas instrukcija ir skaidri salasāma, precīza un ērti lietojama, ir formulētas Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumos Nr.57 “*Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanai izvirzāmajām prasībām*” 7.8 punkta un 38. punktā.

Saprotamības tests ir veikts 2008. gadā, Spānijā. Testēšanā piedalījās 20 dalībnieki vecuma grupā no 18 gadiem.

Lietošanas instrukcija ir novērtēta konsultācijās ar pacientu grupām atbilstoši Direktīvas 2004/27/EK 59(3) un 61(1) pantu prasībām. Lietošanas instrukcijas testa veikšanai lietota spāņu valoda. Iegūtie rezultāti parādīja, ka lietošanas instrukcijā ievēroti saprotamības kritēriji, kas noteikti *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use, Revision 1, 12 January 2009*.

V. SECINĀJUMI, IEGUVUMA/RISKA NOVĒRTĒJUMS UN REKOMENDĀCIJAS

Iesniegtā dokumentācija atbilst deklarētajam reģistrācijas likumīgajam pamatam (atbilst MK noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” 4. pielikuma III. daļas *Pēc būtības līdzīgas zāles* prasībām).

Kvalitātes, neklīniskā un klīniskā dokumentācija par zālēm *Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes un Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes* pierāda pieņemamu drošuma un efektivitātes līmeni, kā arī atbilst spēkā esošām Latvijas un ES likumdošanas prasībām. Lietošanas pieredze apliecina zāļu aktīvās vielas *sildenafilā* klīnisko drošumu un efektivitāti reģistrēto indikāciju gadījumā.

Produkta informācija un marķējums atbilst pieņemtajām standartformām (QRD) un mūsdienu medicīnas zinātnes datiem, kas atbilst Ministru kabineta 2006.gada 9.maija noteikumu Nr.376 „Zāļu reģistrēšanas kārtība” prasībām, Ministru kabineta 2006.gada 17.janvāra noteikumiem Nr.57 „Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām”.

Pamatojoties uz pieejamo datu pārskatu, ieguvuma/riska attiecības izvērtējums Maxpharma Baltija UAB, Lietuva, zālēm *Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes, Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes* ir atzīts kā pozitīvs, zāles ir reģistrētas Latvijā.

Zāļu *Sildenafil Maxpharma 50 mg apvalkotās tabletes un Sildenafil Maxpharma 100 mg apvalkotās tabletes* pārreģistrācija paredzēta 08.09.2020.