

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BELFIL 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so modre barve, ovalne, bikonveksne, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Razdelilna zareza služi delitvi tablete na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BELFIL je indicirano pri odraslih moških z erektilno disfunkcijo, tj. nezmožnostjo doseči ali ohraniti erekcijo penisa, ki bi zadoščala za zadovoljivo spolno aktivnost.

Da bi bilo zdravilo BELFIL učinkovito, je potrebna spolna stimulacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih

Priporočen odmerek je 50 mg, uporabljen kot je potrebno, približno eno uro pred spolno dejavnostjo.

Glede na učinkovitost in prenašanje je odmerek mogoče zvečati na 100 mg ali zmanjšati na 25 mg.

Z zdravilom BELFIL se ne more doseči zmanjšane odmerka 25 mg. Za ta odmerek, ki ga s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druga zdravila z isto učinkovino.

Največji priporočen odmerek je 100 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan.

Če se zdravilo BELFIL zaužije s hrano, lahko začne delovati pozneje, kot če je zaužito na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati (≥ 65 let).

Okvara ledvic

Priporočila za odmerjanje, opisana pri "Uporaba pri odraslih", veljajo tudi za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je očistek sildenafila zmanjšan, zato je treba razmisliti o nižjem začetnem odmerku 25 mg. Z zdravilom BELFIL se ne more doseči priporočenega začetnega odmerka 25 mg. Za ta odmerek, ki ga s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druga zdravila z isto učinkovino.

Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg do 100 mg, če je to potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafila zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Z zdravilom BELFIL se ne more doseči priporočenega začetnega odmerka 25 mg. Za ta odmerek, ki ga s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druga zdravila z isto učinkovino.

Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko postopoma zveča na 50 mg in do 100 mg, če je to potrebno.

Pediatrična populacija:

Zdravilo BELFIL ni indicirano pri mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce CYP3A4, je priporočen začetni odmerek 25 mg (glejte poglavje 4.5) razen pri ritonavirju, katerega sočasna uporaba s sildenafilom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Z zdravilom BELFIL se ne more doseči priporočenega začetnega odmerka 25 mg. Za ta odmerek, ki ga s tem zdravilom ne moremo doseči, so na voljo druga zdravila z isto učinkovino.

Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša med bolniki, ki prejemajo terapijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, morajo biti bolniki pred začetkom zdravljenja s sildenafilom stabilni na terapiji z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Poleg tega je treba razmisliti o uvedbi sildenafila v odmerku 25 mg (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znano je, da sildenafil učinkuje na pot dušikov oksid/ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) (glejte poglavje 5.1), in tako okrepi hipotenzivno delovanje nitratov, zato je njegova sočasna uporaba z donorji dušikovega oksida (npr. amilnitritom) ali nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana.

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, ne smejo uporabljati moški, za katere spolna dejavnost ni priporočljiva (npr. bolniki s hudimi kardiovaskularnimi motnjami, kot sta nestabilna angina pectoris ali hudo srčno popuščanje).

Zdravilo BELFIL je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Varnost sildenafila ni raziskana pri naslednjih podskupinah bolnikov, pri katerih je njegova uporaba zato kontraindicirana: huda okvara jeter, hipotenzija (krvni tlak $< 90/50$ mmHg), nedavna možganska kap ali

miokardni infarkt in znane dedne degenerativne bolezni mrežnice, npr. *retinitis pigmentosa* (manjši del teh bolnikov ima genetske motnje mrežničnih fosfodiesteraz).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred odločitvijo za farmakološko zdravljenje je treba z anamnezo in telesnim pregledom diagnosticirati erektilno disfunkcijo in ugotoviti morebitne osnovne vzroke zanjo.

Kardiovaskularni dejavniki tveganja

Pred začetkom kakršnegakoli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik preveriti kardiovaskularno stanje bolnika, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja kardialnega tveganja. Sildenafil ima vazodilatacijske lastnosti, ki povzročijo blago in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1). Preden zdravnik predpiše sildenafil, mora natančno pretehtati, ali bi lahko takšni vazodilatacijski učinki neželeno vplivali na bolnike, ki imajo določene bolezni, zlasti v kombinaciji s spolno dejavnostjo. Med bolnike z zvečano občutljivostjo za vazodilatatorje spadajo bolniki z obstrukcijo iztoka iz levega prekata (npr. z aortno stenozo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo) ali z redkim sindromom multiple sistemske atrofije, ki se kaže kot huda okvara avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka.

Zdravilo BELFIL okrepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

V obdobju trženja so bili v časovni povezanosti z uporabo zdravila BELFIL opisani resni kardiovaskularni dogodki, med drugim miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris, nenadna srčna smrt, ventrikularna aritmija, cerebrovaskularna krvavitev, tranzitorna ishemična ataka, hipertenzija in hipotenzija. Večina teh bolnikov, ne pa vsi, je imela že prej obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja. Za številne dogodke je bilo opisano, da so se zgodili med ali kmalu po spolnem odnosu, nekateri pa so se pojavili kmalu po uporabi zdravila BELFIL, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi dejavniki ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Priapizem

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, vključno s sildenafilom, je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomskimi deformacijami penisa (npr. z angulacijo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo) in bolnikih z določenimi boleznimi, ki povzročajo nagnjenost k priapizmu (npr. s srpastocelično anemijo, multiplim mielomom ali levkemijo).

V obdobju trženja so pri sildenafilu poročali o podaljšanih erekcijah in priapizmu. Če pride do erekcije, ki traja dlje kot 4 ure, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko pride do poškodbe tkiva penisa in stalne izgube spolne potenciale.

Sočasna uporaba z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost kombinacije sildenafila z drugimi zaviralci PDE5, drugimi zdravili proti pljučni arterijski hipertenziji (PAH), ki vsebujejo sildenafil (REVATIO), ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista raziskani, zato uporaba takih kombinacij ni priporočena.

Učinki na vid

V povezavi z jemanjem sildenafila in drugih zaviralcev PDE5 so spontano poročali o primerih okvar vida (glejte poglavje 4.8). V povezavi z jemanjem sildenafila in drugih zaviralcev PDE5 so spontano in med opazovalno študijo poročali o primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije, redke bolezni (glejte poglavje 4.8). Bolnika je treba opozoriti, da naj v primeru kakršnekoli nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo BELFIL in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z ritonavirjem

Sočasna uporaba sildenafila z ritonavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa

Previdnost je potrebna med uporabo sildenafila pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, ker sočasna uporaba pri maloštevilnih občutljivih posameznikih lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafila. Da bo možnost za pojav posturalne hipotenzije čim manjša, morajo biti bolniki, pred začetkom zdravljenja s sildenafilom, hemodinamsko stabilni na terapiji z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa. Razmisliti je treba o uvedbi sildenafila v odmerku 25 mg (glejte poglavje 4.2). Poleg tega morajo zdravniki bolnikom svetovati, kaj naj storijo v primeru simptomov posturalne hipotenzije.

Vpliv na krvavitve

Študije s človeškimi trombociti kažejo, da sildenafil okrepi antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafila pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali z aktivno peptično razjedo ni. Pri takšnih bolnikih se sme sildenafil zato uporabiti le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganj.

Ženske

Zdravilo BELFIL ni indicirano za uporabo pri ženskah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na sildenafil

Študije in vitro

Metabolizem sildenafila v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zaviralci teh izoencimov zato lahko zmanjšajo očistek sildenafila, induktorji teh encimov pa lahko zvišajo očistek sildenafila.

Študije in vivo

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike v kliničnih študijah je pokazala, da se očistek sildenafila zmanjša pri sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, eritromicina, cimetidina). Čeprav pri teh bolnikih niso ugotovili večje pogostnosti neželenih učinkov, je pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4 priporočljivi začetni odmerek 25 mg.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV ritonavirja, ki je zelo močan zaviralec P450, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan) in sildenafila (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 300-odstotno (4-kratno) zvečanje C_{max} sildenafila in 1000-odstotno (11-kratno) zvečanje AUC sildenafila v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafila v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafil apliciran sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafil ne vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafila ni priporočljivo uporabljati z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), največji odmerek sildenafila pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (1200 mg trikrat na dan) in sildenafila (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 140-odstotno zvečanje C_{max} sildenafila in 210-odstotno zvečanje AUC sildenafila. Sildenafil ni vplival na farmakokinetiko sakvinavirja (glejte poglavje 4.2). Pri močnejših zaviralcih CYP3A4, npr. pri ketokonazolu in itraconazolu, bi lahko pričakovali močnejše učinke.

Ob uporabi enega 100-mg odmerka sildenafila hkrati z eritromicinom, zmernim zaviralcem CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (500 mg dvakrat na dan 5 dni) prišlo do 182-odstotnega zvečanja sistemske izpostavljenosti (AUC) sildenafilu. Pri normalnih zdravih moških prostovoljcih ni bilo opaziti učinkov azitromicina (tri dni po 500 mg na dan) na AUC, C_{max} , t_{max} , konstanto hitrosti eliminacije ali na poznejši razpolovni čas sildenafila oz. njegovega glavnega metabolita v obtoku.

Cimetidin (800 mg), zaviralec citokroma P450 in nespecifičen zaviralec CYP3A4, je ob sočasni uporabi s sildenafilom (50 mg) pri zdravih prostovoljcih povzročil 56-odstotno zvečanje koncentracije sildenafila v plazmi.

Sok grenivke je šibek zaviralec presnove s CYP3A4 v črevesni steni in lahko povzroči rahlo zvišanje plazemske ravni sildenafila.

Posamični odmerki antacida (magnezijev hidroksid/aluminijev hidroksid) niso vplivali na biološko uporabnost sildenafila.

Posebne študije interakcij niso bile izvedene za vsa zdravila, populacijske farmakokinetične analize niso pokazale vpliva na farmakokinetiko sildenafila pri sočasnem zdravljenju z zdravili iz skupine zaviralcev CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin) ali zaviralcev CYP2D6 (npr. selektivni zaviralci privzema serotonina, triciklični antidepresivi), tiazidi in sorodnimi diuretiki, diuretiki Henlejeve zanke in diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali induktorji metabolizma s CYP450 (npr. rifampicin ali barbiturati). V študiji pri zdravih moških prostovoljcih, ki so sočasno jemali antagonist endotelina, bosentan, (induktor CYP3A4 (zmeren), CYP2C9 in morda CYP2C19) v stanju dinamičnega ravnotežja (125 mg dvakrat na dan) in sildenafil v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) je povzročilo 62,6 % in 55,4 % zmanjšanje AUC sildenafila in C_{max} . Zato je pri sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, kot je rifampin, pričakovati, da bo povzročil večje znižanje plazemske koncentracije sildenafila.

Nikorandil je mešanec aktivatorja kalijevih kanalčkov in nitrata. Zaradi nitratne sestavine je možno, da povzroči resno medsebojno učinkovanje s sildenafilom.

Učinki sildenafila na druga zdravila

Študije in vitro

Sildenafil je šibek zaviralec izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4 citokroma P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Ker je največja koncentracija sildenafila v plazmi po priporočenih odmerkih približno $1 \mu M$, ni verjetno, da bi zdravilo BELFIL spremenilo očistek substratov teh izoencimov.

O interakcijah sildenafila in nespecifičnih zaviralcev fosfodiesteraze, kot sta teofilin ali dipiridamol, ni podatkov.

Študije in vivo

V skladu z znanimi učinki sildenafila na pot dušikovega oksida/cGMP (glejte poglavje 5.1) je dokazano, da sildenafil stopnjuje hipotenzivne učinke nitratov. Zato je njegova hkratna uporaba z donorji dušikovega oksida ali nitrat v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Riociguat: Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s sildenafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba sildenafila pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). V treh specifičnih študijah interakcij med zdravili so bolnikom z benigno hiperplazijo prostate (BPH), pri katerih bolezen ni napredovala pri zdravljenju z doksazosinom, dali antagonist adrenergičnih receptorjev alfa doksazosin (4 mg in 8 mg) sočasno s sildenafilom (25 mg, 50 mg oz. 100 mg). V teh študijskih populacijah so opazili povprečno dodatno znižanje krvnega tlaka leže za 7/7 mmHg, 9/5 mmHg in 8/4 mmHg ter dodatno znižanje krvnega tlaka stoje za 6/6 mmHg, 11/4 mmHg in 4/5 mmHg. Ko so sildenafil in doksazosin sočasno uporabili pri bolnikih, pri katerih bolezen ni napredovala pri zdravljenju z doksazosinom, so poročali o redkih primerih simptomatske posturalne hipotenzije. Ta poročila so obsegala omotico in rahlo vrtoglavico, ne pa sinkope.

Med sočasno uporabo sildenafila (50 mg) in tolbutamida (250 mg) ali varfarina (40 mg), ki se presnavljata s CYP2C9, ni bilo pomembnih interakcij.

Sildenafil (50 mg) ni dodatno podaljšal časa krvavitve, podaljšanega zaradi acetilsalicilne kisline (150 mg).

Sildenafil (50 mg) ni stopnjeval hipotenzivnih učinkov alkohola pri zdravih prostovoljcih, ki so imeli srednjo največjo koncentracijo alkohola v krvi 80 mg/dl.

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagoniste angiotenzina II, vazodilatacijsko in centralno delujoče antihipertenzive, zaviralce adrenergičnih nevronov, zaviralce kalcijevih kanalčkov in antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, se profil neželenih učinkov ni razlikoval od profila pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V specifični študiji interakcij, v kateri so bolniki z zvišanim krvnim tlakom uporabljali sildenafil (100 mg) sočasno z amlodipinom, se je sistolični krvni tlak leže dodatno znižal za 8 mmHg, diastolični krvni tlak leže pa za 7 mmHg. To dodatno znižanje krvnega tlaka je bilo po velikosti podobno kot pri dajanju sildenafila samega zdravim prostovoljcem (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil (100 mg) ni vplival na farmakokinetiko zaviralcev proteaz HIV sakvinavirja in ritonavirja (ki sta substrata CYP3A4) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Pri zdravih moških prostovoljcih je sildenafil v stanju dinamičnega ravnotežja (80 mg trikrat na dan) povzročil 49,8 % povečanje AUC bosentana in 42 % povečanje C_{max} bosentana (125 mg dvakrat na dan).

Dodatek enkratnega odmerka sildenafila sakubitrilu/valsartanu v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s hipertenzijo je bil povezan s pomembno večjim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi z dajanjem samega sakubitrila/valsartana. Zato je v primeru uvedbe zdravljenja s sildenafilom pri bolnikih, ki se zdravijo s sakubitrilom/valsartanom, potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo BELFIL ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Ni zadostnih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah in doječih ženskah.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in kuncih po peroralnem dajanju sildenafila niso ugotovili pomembnih neželenih učinkov.

Ni bilo vpliva na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev po enem samem 100 mg peroralnem odmerku sildenafila (glejte poglavje 5.1).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

V kliničnih študijah s sildenafilom so poročali o omotici in spremembah vida, zato se morajo bolniki zavedati, kako se odzovejo na zdravilo BELFIL, preden vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila BELFIL temelji na 9570 bolnikih, v 74 dvojno slepih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah. Pri bolnikih zdravljenih s sildenafilom so v kliničnih študijah najpogostejše poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, zamašenost nosu, omotica, navzea, vročinski oblivi, motnje vida, cianopsija in zamegljen vid.

Poročila o neželenih učinkih iz obdobja trženja pokrivajo obdobje več kot 10 let. Ker imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ne poročajo o vseh neželenih učinkih in le-ti niso zajeti v podatkovni bazi o varnosti, pogostnosti neželenih učinkov ne moremo zanesljivo določiti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi medicinsko pomembni neželeni učinki, ki so se v kliničnih študijah pojavljali pogostejše kot pri uporabi placeba. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$, $< 1/10$), občasni ($> 1/1000$, $< 1/100$) in redki ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so v nadzorovanih kliničnih študijah poročali z večjo pogostnostjo kot pri placebo in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
Infekcijske in parazitske bolezni			rinitis	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	zaspanost, hipestezija	cerebrovaskularni insult, tranzitorni ishemični napad, konvulzije*, ponavljajoče konvulzije*, sinkopa
Očesne bolezni		motnje zaznavanja barv**, motnje vida, zamegljen vid	motnje solzenja***, bolečine v očeh, fotofobija, fotopsija, očesna hiperemija,	nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)*, zapora mrežnične vene*, krvavitev mrežnice, arteriosklerotična retinopatija, motnje mrežnice,

			občutek svetlosti pri gledanju, konjunktivitis	glavkom, izpad vidnega polja, diplopija, zmanjšanje ostrine vida, miopija, astenopija, motnjave v steklovini, motnje šarenice, midriaza, videnje svetlobnih krogov, očesni edem, oteklost oči, očesna bolezen, hiperemija veznice, draženje oči, nenormalen občutek v očeh, edem vek, obarvanje beločnice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtoглаvica, tinitus	oglušlost
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije	nenadna srčna smrt*, miokardni infarkt, ventrikularna aritmija*, atrijska fibrilacija, nestabilna angina pectoris
Žilne bolezni		zardevanje, vročinski oblivi	hipertenzija, hipotenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		zamašenost nosu	epistaksa, zamašenost sinusov	stiskanje v grlu, edem nosu, suha nosna sluznica
Bolezni prebavil		navzea, dispepsija	gastroezofagealna refluksna bolezen, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	hipestezija ust
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)*, toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Bolezni mišično-skeletnega			mialgija, bolečine v okončinah	

sistema in vezivnega tkiva				
Bolezni sečil			hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk				krvavitev iz penisa, priapizem*, hematospermija, dolgotrajna erekcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečine v prsnem košu, utrujenost, občutek vročine	razdražljivost
Preiskave			zvišan srčni utrip	

*O tem so poročali v obdobju trženja

**Motnje zaznavanja barv: kloropsija, kromatopsija, cianopsija, eritropsija in ksantopsija

***Motnje solzenja: suhe oči, motnje solzenja in povečanje solzenje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah enega odmerka pri zdravih prostovoljcih so bili neželeni učinki pri odmerkih do 800 mg podobni tistim pri nižjih odmerkih, bili pa so pogostejši in izrazitejši. Odmerek 200 mg ni bil bolj učinkovit, zvečala pa se je pogostnost neželenih učinkov (glavobola, zardevanja, omotice, dispepsije, zamašenega nosu, sprememb vida).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardno podporno zdravljenje. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila očistek, ker je sildenafil v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se ne izloča v urin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezen sečil; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, oznaka ATC: G04BE03.

Mehanizem delovanja

Sildenafil je peroralno zdravilo za zdravljenje erektilne disfunkcije. V naravnih okoliščinah, tj. ob spolni stimulaciji, z zvečanjem dotoka krvi v penis obnovi okvarjeno erektilno funkcijo.

Fiziološki mehanizem, odgovoren za erekcijo penisa, vključuje sproščanje dušikovega oksida (NO) v *corpus cavernosum* med spolno stimulacijo. Dušikov oksid potem aktivira encim gvanilatciklazo. Posledica je zvečanje ravni cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP), to pa povzroči sprostitve gladkih mišic v *corpusu cavernosumu* in omogoči dotok krvi.

Sildenafil je močan in selektiven zaviralec za cGMP specifično fosfodiesterazo tipa 5 (PDE5) v *corpusu cavernosumu*, kjer PDE5 razgrajuje cGMP. Sildenafil vpliva na erekcijo periferno. Sildenafil nima neposrednega relaksacijskega učinka na izoliran človeški *corpus cavernosum*, a močno okrepi relaksacijski učinek NO na to tkivo. Ko je aktivirana pot NO/cGMP, kot se to zgodi pri spolni stimulaciji, zavrtje PDE5 s sildenafilom zviša raven cGMP v *corpusu cavernosumu*. Zato je za doseg želenih farmakoloških učinkov sildenafila potrebna spolna stimulacija.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je sildenafil selektiven za PDE5, ki je vpletena v erekcijsko dogajanje. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze. Za PDE5 je 10-krat bolj selektiven kot za PDE6, ki je vključena v fototransdukcijsko pot v mrežnici. V največjih priporočenih odmerkih je selektivnost 80-kratna v primerjavi s PDE1 in prek 700-kratna v primerjavi s PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 in 11. Še posebno pa je selektivnost sildenafila več kot 4000-krat večja za PDE5 kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

Klinična učinkovitost in varnost

Dve klinični študiji sta bili posebej namenjeni oceni časa, v katerem lahko sildenafil po uporabi odmerka kot odziv na spolno stimulacijo povzroči erekcijo. V študiji s pletizmografijo penisa (RigiScan) in uporabo sildenafila na prazen želodec je bil mediani čas do začetka delovanja pri bolnikih, ki so dosegli erekcijo s 60 % čvrstostjo (zadostno za spolni odnos), 25 minut (razpon: 12 do 37 minut). V posebni študiji z RigiScanom so ugotovili, da lahko sildenafil povzroči erekcijo kot odziv na spolno stimulacijo še 4 do 5 ur po odmerku.

Sildenafil povzroči blago in prehodno znižanje krvnega tlaka, ki večinoma nima kliničnih učinkov. Srednje največje znižanje sistoličnega krvnega tlaka leže je bilo po 100 mg peroralnem odmerku sildenafila 8,4 mmHg. Ustrezna sprememba diastoličnega krvnega tlaka leže je bila 5,5 mmHg. To znižanje krvnega tlaka je skladno z vazodilatacijskimi učinki sildenafila in je verjetno posledica zvišanja ravni cGMP v žilnem gladkem mišičju. Enkratni peroralni odmerek sildenafila do 100 mg pri zdravih prostovoljcih ni povzročil klinično pomembnih sprememb na EKG.

V študiji hemodinamičnih učinkov enkratnega peroralnega 100 mg odmerka sildenafila pri 14 bolnikih s hudo boleznijo koronarnih arterij (> 70 % stenoza vsaj ene koronarne arterije) se je srednji sistolični tlak v mirovanju v primerjavi z izhodiščem znižal za 7 %, povprečni diastolični tlak v mirovanju pa za 6 %. Srednji pljučni sistolični krvni tlak se je zmanjšal za 9 %. Sildenafil ni vplival na minutni volumen srca in ni poslabšal pretoka krvi skozi stenotične koronarne arterije.

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija z obremenitvenim testiranjem pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pectoris, ki so redno prejeli zdravila za zdravljenje angine

JAZMP-IB/022-25.3.2024

pektoris (razen nitratov). Rezultati niso dokazali klinično pomembnih razlik pri sildenafilu v primerjavi s placebom v času do pojava omejujoče angine pektoris.

Pri nekaterih preiskovancih so s Farnsworth-Munsellovim testom s 100 barvnimi odtenki 1 uro po 100 mg odmerku ugotovili blage in prehodne spremembe razločevanja barv (modra/zelena); 2 uri po odmerku ta učinek ni bil več opazen. Domnevni mehanizem spremembe razločevanja barv je zavrtje PDE6, ki sodeluje pri fototransdukcijski kaskadi v mrežnici. Sildenafil ne vpliva na ostrino vida ali razločevanje kontrasta. V majhni s placebom kontrolirani študiji pri bolnikih s potrjeno zgodnjo starostno degeneracijo makule (n = 9) sildenafil v enkratnem 100 mg odmerku ni imel pomembnega vpliva na preiskave vida (ostrina vida, Amslerjeva mrežica, ločevanje barv na simuliranem semaforju, Humphreyev perimeter in fotostres).

Sildenafil po enem samem 100 mg peroralnem odmerku ni vplival na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev (glejte poglavje 4.6).

Dodatne informacije o kliničnih študijah

V kliničnih študijah je sildenafil dobivalo več kot 8000 bolnikov, starih od 19 do 87 let. Zastopane so bile naslednje skupine bolnikov: starostniki (19,9 %), bolniki z zvišanim krvnim tlakom (30,9 %), sladkorno boleznijo (20,3 %), ishemično boleznijo srca (5,8 %), hiperlipidemijo (19,8 %), poškodbo hrbtenjače (0,6 %), depresijo (5,2 %), transuretralno resekcijo prostate (3,7 %) in po radikalni prostatektomiji (3,3 %). Naslednje skupine niso bile zadovoljivo zastopane ali so bile izključene iz kliničnih študij: bolniki po operacijah na medenici, po radioterapiji, s hudo ledvično ali jetrno okvaro in bolniki z nekaterimi kardiovaskularnimi motnjami (glejte poglavje 4.3).

V študijah z vnaprej določenim odmerkom je bil delež bolnikov, ki so navajali, da jim je zdravilo izboljšalo erekcije, 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) oz. 82 % (100 mg) v primerjavi s 25 % pri bolnikih s placebom. V kontroliranih kliničnih študijah je bil delež prekinitev zaradi sildenafila majhen in primerljiv s placebom.

V vseh študijah skupaj so bili deleži bolnikov, ki so s sildenafilom navajali izboljšanje, naslednji: psihogena erektilna disfunkcija (84 %), mešana erektilna disfunkcija (77 %), organska erektilna disfunkcija (68 %), starostniki (67 %), sladkorna bolezen (59 %), ishemična bolezen srca (69 %), zvišan krvni tlak (68 %), transuretralna resekcija prostate (61 %), radikalna prostatektomija (43 %), poškodba hrbtenjače (83 %), depresija (75 %). Varnost in učinkovitost sildenafila sta se ohranili tudi v dolgoročnih študijah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za zdravilo BELFIL, za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Sildenafil se hitro absorbira. Največjo koncentracijo v plazmi doseže v 30 do 120 minutah (mediano v 60 minutah) po peroralni uporabi na prazen želodec. Srednja absolutna peroralna biološka uporabnost je 41 % (razpon: od 25 do 63 %). Po peroralni uporabi sildenafila se AUC in C_{max} v priporočenem razponu odmerkov (od 25 do 100 mg) večata sorazmerno z odmerkom.

Če je sildenafil uporabljen s hrano, se stopnja absorpcije zmanjša s srednjo zakasnitvijo t_{max} 60 minut in srednjim zmanjšanjem C_{max} za 29 %.

Porazdelitev

Srednji volumen porazdelitve (V_d) sildenafila v stanju dinamičnega ravnovesja je 105 l, kar kaže, da se porazdeli v tkiva. Po enkratnem 100 mg peroralnem odmerku je srednja največja celotna koncentracija sildenafila v plazmi približno 440 ng/ml (CV 40 %). Ker je sildenafil (in njegov glavni krožeči N-desmetilni presnovek) 96-odstotno vezan na beljakovine v plazmi, je srednja največja koncentracija prostega sildenafila v plazmi 18 ng/ml (38 nM). Vezava na beljakovine ni odvisna od celotne koncentracije zdravila.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili sildenafil (en 100 mg odmerek), je bilo v ejakulatu 90 minut po uporabi manj kot 0,0002 % (povprečno 188 ng) uporabljenega odmerka.

Biotransformacija

Sildenafil v glavnem odstranjujeta jetrna mikrosomska izoenzima CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Glavni presnovek v obtoku je posledica N-demetilacije sildenafila. Selektivnost tega presnovka za fosfodiesteraze je podobna sildenafilovi, njegov vpliv na PDE5 pa je *in vitro* približno 50 % vpliva prvotnega zdravila. Koncentracija tega presnovka v plazmi je približno 40 % koncentracije sildenafila. N-desmetilni presnovek se presnovi naprej; končni razpolovni čas je približno 4 ure.

Izločanje

Celotni telesni očistek sildenafila je 41 l/h in razpolovni čas terminalne faze je od 3 do 5 ur. Sildenafil se po peroralni in intravenski uporabi izloča v obliki presnovkov, pretežno z blatom (približno 80 % peroralnega odmerka) in v manjši meri z urinom (približno 13 % peroralnega odmerka).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši

Zdravi starejši prostovoljci (stari 65 let ali več) so imeli manjši očistek sildenafila, zato so imeli koncentracijo sildenafila in aktivnega N-desmetilnega presnovka v plazmi približno 90 % večjo kot mlajši zdravi prostovoljci (18 do 45 let). Zaradi starostno pogojenih razlik v vezavi na beljakovine v plazmi so se plazemske koncentracije prostega sildenafila ustrezno zvečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min) farmakokinetika sildenafila po enkratnem 50 mg peroralnem odmerku ni bila spremenjena. Srednja AUC N-desmetilnega presnovka se je zvečala za 126 %, srednji C_{max} pa za 73 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Vendar te razlike zaradi velike variabilnosti med posamezniki niso bile statistično značilne. Pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) se je očistek sildenafila zmanjšal, to pa je povzročilo povprečno zvečanje AUC za 100 % in C_{max} za 88 % v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare ledvic. Poleg tega sta se pomembno zvečali tudi AUC (za 200 %) in C_{max} (za 79 %) N-desmetilnega presnovka.

Jetрна insuficienca

Pri prostovoljcih z blago do zmerno cirozo jeter (Child-Pugh A in B) je bil očistek sildenafila zmanjšán, kar je povzročilo zvečanje AUC (84 %) in C_{max} (47%) v primerjavi s prostovoljci primerljive starosti brez okvare jeter. Farmakokinetika sildenafila pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ni raziskana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460),
brezvodni kalcijev hidrofosfat (E341),
povidon,
premreženi natrijev karmelozat (E468),
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza (E464),
mikrokristalna celuloza (E460),
titanov dioksid (E171),
briljantno modro FCF (E133),
makrogol stearat,
makrogol 6000,
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ali 4 tablete v Aluminij-PVC/PE/PVdC pretisnih omotih, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELUPO d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00256/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 7. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 8. 2015

JAZMP-IB/022-25.3.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.3.2024