

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BELFIL 50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg sildenafilila v obliki sildenafilijevega citrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

50 mg tableta BELFIL je modre barve, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje 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

Za peroralno uporabo.

Uporaba pri odraslih:

Priporočeni 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.

Največji priporočeni 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).

Uporaba pri starejših:

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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 (0,5 do 1,33 ml/s)).

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je očistek sildenafilila zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko zveča na 50 mg ali 100 mg.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter:

Pri bolnikih z okvaro jeter (npr. ciroza) je očistek sildenafilila zmanjšan, zato je priporočljivi začetni odmerek 25 mg. Glede na učinkovitost in prenašanje se odmerek lahko zveča na 50 mg ali 100 mg.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Zdravilo BELFIL ni indicirano pri mlajših od 18 let.

Uporaba pri bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila:

Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo zaviralce CYP3A4, je priporočljivi začetni odmerek 25 mg (glejte poglavje 4.5) razen pri ritonavirju, katerega sočasna uporaba s sildenafilom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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.

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 sildenafilu 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).

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.

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 bolnika, 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 sildenafilu 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 sildenafilu, brez spolne dejavnosti. Ali so ti dogodki neposredno povezani s temi dejavniki ali pa z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

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).

Varnost in učinkovitost kombinacije sildenafilu z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista raziskani, zato uporaba takih kombinacij ni priporočljiva.

V povezavi z jemanjem sildenafilu in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih nearterične anteriorne ishemične optične nevropatije. Bolnika je treba opozoriti, da naj v primeru nenadne izgube vida preneha jemati zdravilo BELFIL in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

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

Previdnost je potrebna med uporabo sildenafilu 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 sildenafilu. 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 sildenafilu v odmerku 25 mg (glejte poglavje 4.2). Poleg tega morajo zdravniki bolnikom svetovati, kaj naj storijo v primeru simptomov posturalne hipotenzije.

Študije s človeškimi trombociti kažejo, da sildenafil okrepi antiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida *in vitro*. Podatkov o varnosti uporabe sildenafilu 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.

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 sildenafilu v glavnem poteka z izooblikama 3A4 (glavna pot) in 2C9 (manj pomembna pot) citokroma P450 (CYP). Zaviralci teh izoenzimov zato lahko zmanjšajo očistek sildenafilu.

Študije in vivo:

Analiza podatkov populacijske farmakokinetike v kliničnih študijah je pokazala, da se očistek sildenafilu 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 sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 300-odstotno (4-kratno) zvečanje C_{max} sildenafilu in 1,000-odstotno (11-kratno) zvečanje AUC sildenafilu v plazmi. Po 24 urah je bila koncentracija sildenafilu v plazmi še vedno približno 200 ng/ml v primerjavi s približno 5 ng/ml v primeru, ko je bil sildenafilu apliciran sam. To se sklada z izrazitimi učinki ritonavirja na številne substrate P450. Sildenafilu ne vpliva na farmakokinetiko ritonavirja. Glede na te farmakokinetične ugotovitve sildenafilu ni priporočljivo uporabljati z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4), največji odmerek sildenafilu pa nikakor ne sme preseči 25 mg v 48 urah.

Sočasna uporaba zaviralca proteaz HIV sakvinavirja, ki zavira CYP3A4, je v stanju dinamičnega ravnovesja (1.200 mg trikrat na dan) in sildenafilu (enkratni odmerek 100 mg) povzročila 140-odstotno zvečanje C_{max} sildenafilu in 210-odstotno zvečanje AUC sildenafilu. Sildenafilu 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 sildenafilu hkrati z eritromicinom, specifičnim 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 sildenafilu 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 sildenafilu v plazmi.

Sok grenivke je šibek zaviralec presnove s CYP3A4 v črevesni steni in lahko nekoliko zveča koncentracijo sildenafilu v plazmi.

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

Posebne študije interakcij niso bile izvedene za vsa zdravila, populacijske farmakokinetične analize niso pokazale vpliva na farmakokinetiko sildenafilu 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).

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

Učinki sildenafilu 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 sildenafilu v plazmi po priporočenih odmerkih približno $1 \mu M$, ni verjetno, da bi zdravilo BELFIL spremenilo očistek substratov teh izoencimov.

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

Študije in vivo:

V skladu z znanimi učinki sildenafilu 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 nitrati v kakršnikoli obliki kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba sildenafilu pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa, lahko pri maloštevilnih občutljivih posameznikih povzroči simptomatsko hipotenzijo. Največja verjetnost, da se to zgodi, je v 4 urah po odmerku sildenafilu (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 vrtoглаvico, ne pa sinkope.

Med sočasno uporabo sildenafilu (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 80mg/dl.

Pri bolnikih, ki so hkrati s sildenafilom jemali zdravila iz naslednjih skupin antihipertenzivov: diuretike, antagonist receptorjev beta, zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, vazodilacijsko in centralno delujoče antihipertenzive, zaviralce adrenergičnih nevronov, zaviralce kalcijevih kanalčkov in antagonist 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 sildenafilu 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.

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo BELFIL ni indicirano za uporabo pri ženskah.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Varnostni profil zdravila BELFIL temelji na 8.691 bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke sildenafilu v 67 s placebom nadzorovanih kliničnih študijah. Pri bolnikih zdravljenih s sildenafilom so v kliničnih študijah najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, zardevanje, dispepsija, motnje vida, zamašenost nosu, omotica in motnje zaznavanja barv.

Poročila o neželenih učinkih iz obdobja trženja pokrivajo obdobje več kot 9 let. Ker imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ne poročajo o vseh neželenih učinkih in le-ti niso zajeti v podatkovni bazi o varnosti, pogostnost neželenih učinkov ne moremo zanesljivo določiti.

V spodnji preglednici so po organskih sistemih in pogostnosti navedeni vsi medicinsko pomembni neželeni učinki, ki so se v kliničnih preizkušanjih pojavljali pogosteje kot pri uporabi placeba in medicinsko pomembni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja.

Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: *zelo pogosti* ($\geq 1/10$), *pogosti* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *občasni* ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), *redki* ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in *neznana* (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivostne reakcije

Bolezni živčevja

zelo pogosti: glavobol
pogosti: omotica
občasni: zaspanost, hipestezija
redki: cerebrovaskularna poškodba, sinkopa
neznana: tranzitorni ishemični napad, konvulzije, ponavljajoče konvulzije

Očesne bolezni

pogosti: motnje vida, motnje zaznavanja barv
občasni: motnje konjunktive, očesne motnje, motnje solzenja, druge očesne motnje
neznana: nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora mrežnične vene in izpad vidnega polja.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vrtoglavica, tinitus
redki: oglušlost*

Srčne bolezni

občasni: palpitacije, tahikardija
redki: miokardni infarkt, atrialna fibrilacija
neznana: ventrikularna aritmija, nestabilna angina pektoris, nenadna srčna smrt

Žilne bolezni

pogosti: zardevanje
redki: hipertenzija, hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: zamašenost nosu
redki: epistaksa

Bolezni prebavil

pogosti: dispepsija
občasni: bruhanje, slabost, suha usta

Bolezni kože in podkožja

občasni: kožni izpuščaji
neznana: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: mialgija

Motnje reprodukcije in dojk

neznana: priapizem, dolgotrajna erekcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: bolečine v prsih, utrujenost

Preiskave

občasni: zvišan srčni utrip

*Ušesne bolezni: nenadna oglušlost. Med uporabo zaviralcev PDE5, vključno s sildenafilom, so v obdobju trženja in v kliničnih preskušanjih zabeležili majhno število primerov nenadnega poslabšanja sluha ali izgube sluha.

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 zdravljenje erektilne disfunkcije. Oznaka ATC: G04B E03.

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 sprostitvev 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.

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 4.000-krat večja za PDE5 kakor za PDE3 – za cAMP specifično izoobliko fosfodiesteraze, ki sodeluje pri nadzoru krčljivosti srca.

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.

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji z obremenitvenim testiranjem pri 144 bolnikih z erektilno disfunkcijo in kronično stabilno angino pectoris, ki so redno jemali zdravila za zdravljenje angine pectoris

(razen nitratov), pri sildenafilu v primerjavi s placebom ni bilo klinično pomembnih razlik 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.

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 in drugimi kardiovaskularnimi boleznimi (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 sildenafilu 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 sildenafilu sta se ohranili tudi v dolgoročnih študijah.

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 sildenafilu 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) sildenafilu 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 sildenafilu 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 sildenafilu 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.

Presnova:

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

Izločanje:

Celotni telesni očistek sildenafilu 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 sildenafilu, zato so imeli koncentracijo sildenafilu 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 sildenafilu ustrezno zvečale za približno 40 %.

Ledvična insuficienca:

Pri prostovoljcih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina = 30 do 80 ml/min (0,5 do 1,33 ml/s)) farmakokinetika sildenafilu 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 (0,5 ml/s)) se je očistek sildenafilu 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 79%) in C_{max} (za 200 %) N-desmetilnega presnovka.

Jetrna insuficienca:

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Mikrokristalna celuloza,
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat,
povidon,
premreženi natrijev karmelozat,
magnezijev stearat

Filmska obloga:

Hipromeloza,
mikrokristalna celuloza,
titanov dioksid (E 171),
barvilo modro FCF (E 133),
makrogol stearat (tip I/tip II 40),
makrogol 6000

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 obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC folije v škatlicah po 1 ali 4 tablete.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

BELFIL 50 mg filmsko obložene tablete, pakiranje po 1 tableto: 5363-I-1392/10

BELFIL 50 mg filmsko obložene tablete, pakiranje po 4 tablete: 5363-I-1393/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.06.2011