

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avegra, 50 mg, film tablete
Avegra, 100 mg, film tablete

INN: sildenafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Avegra, 50 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 50 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).

Avegra, 100 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 100 mg sildenafil (u obliku sildenafil-citrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Avegra, 50 mg, film tablete: ujednačene, duguljaste, bikonveksne, plave film tablete sa utisnutim R-09 na jednoj strani.

Avegra, 100 mg, film tablete: ujednačene, duguljaste, bikonveksne, plave film tablete sa utisnutim R-07 na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Avegra je indikovano za terapiju erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca (nemogućnost da se postigne i održi erekcija penisa koja je dovoljna za zadovoljavajuću seksualnu aktivnost).

Da bi lek Avegra bio efikasan, neophodna je seksualna stimulacija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Primena kod odraslih osoba

Preporučena doza leka je 50 mg, a uzima se po potrebi oko 1 sat pre seksualne aktivnosti. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati na 100 mg ili smanjiti na 25 mg. Maksimalna preporučena doza je 100 mg. Maksimalna preporučena učestalost primene je jednom dnevno. Ukoliko se lek Avegra uzme sa hranom, početak dejstva može biti odložen u odnosu na uzimanje leka na prazan želudac (videti odeljak 5.2).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporuke za doziranje opisane u delu "Primena kod odraslih osoba" odnose se i na pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina: 30–80 mL/min).

S obzirom na to da je klirens sildenafilila smanjen kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati postepeno na 50 mg i dalje do 100 mg ukoliko je potrebno.

Oštećenje funkcije jetre

S obzirom na to da je klirens sildenafilila smanjen kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (npr. ciroza), treba razmotriti primenu leka u dozi od 25 mg. Na osnovu individualne efikasnosti i podnošljivosti, doza se može povećati postepeno na 50 mg, odnosno na 100 mg ukoliko je potrebno.

Pedijatrijska populacija

Lek Avegra nije indikovano za primenu kod osoba mlađih od 18 godina.

Primena kod pacijenata koji uzimaju druge lekove

Sa izuzetkom ritonavira, čija se istovremena primena sa sildenafilom ne preporučuje (videti odeljak 4.4), kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu početne doze sildenafilila od 25 mg (videti odeljak 4.5).

Da bi se mogućnost za nastanak posturalne hipotenzije kod pacijenata koji su na terapiji alfa blokatorima svela na minimum, pacijente treba stabilizovati na terapiji alfa blokatorima pre započinjanja primene sildenafilila. Osim toga, treba razmotriti započinjanje lečenja primenom doze sildenafilila od 25 mg (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

U skladu sa njegovim poznatim dejstvima na sistem azot oksid (NO)/ciklični guanozin–monofosfat (cGMP) (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivno dejstvo nitrata, pa je zbog toga njegova istovremena primena sa donorima NO (npr. amil–nitrit) ili nitratima u bilo kom obliku kontraindikovana.

Kontraindikovana je istovremena primena inhibitora fosfodiesteraze 5 (PDE5), uključujući sildenafil, zajedno sa stimulatorima guanilat ciklaze, kao što je riociguat, jer potencijalno može da dovede do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

Lekovi za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, ne smeju se primenjivati kod muškaraca kojima se ne savetuje seksualna aktivnost (npr. pacijenti sa teškim kardiovaskularnim oboljenjima kao što je nestabilna angina pectoris ili teška srčana insuficijencija).

Primena leka Avegra je kontraindikovana kod pacijenata kod kojih se javio gubitak vida na jednom oku kao posledica nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non–arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* – NAION), bez obzira da li je ova epizoda bila udružena sa prethodnom primenom PDE5 inhibitora ili ne (videti odeljak 4.4).

Bezbednost primene sildenafilila nije ispitivana u sledećim podgrupama pacijenata i zbog toga je njegova primena kontraindikovana kod tih pacijenata: teška insuficijencija jetre, hipotenzija (arterijski krvni pritisak < 90/50 mm Hg), nedavni moždani udar ili infarkt miokarda i dokazana nasledna degenerativna oboljenja retine kao što je *retinitis pigmentosa* (manji broj ovih pacijenata ima genetski poremećaj retinalne fosfodiesteraze).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre razmatranja farmakološke terapije, neophodno je uzeti anamnezu i uraditi fizikalni pregled pacijenata radi postavljanja dijagnoze erektilne disfunkcije i utvrđivanja potencijalnih uzroka.

Kardiovaskularni faktori rizika

Pre započinjanja bilo koje terapije erektilne disfunkcije, lekari treba da razmotre stanje kardiovaskularnog sistema kod pacijenta, pošto postoji izvestan stepen kardiovaskularnog rizika od same seksualne aktivnosti. Sildenafil ima vazodilatatorna svojstva, pa dovodi do blagog i prolaznog sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1). Pre propisivanja sildenafil, lekari treba pažljivo da razmotre da li na pacijentovo postojeće stanje može negativno uticati vazodilatatorni efekat sildenafil, naročito u kombinaciji sa seksualnom aktivnošću. Pacijenti sa pojačanom osetljivošću na vazodilatatorni efekat su oni sa opstrukcijom protoka krvi iz leve komore (npr. stenoza aorte, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija) ili oni koji imaju retki sindrom multiple sistemske atrofije koji se ispoljava kao teško oštećenje autonomne kontrole krvnog pritiska.

Lek Avegra potencira hipotenzivne efekte nitrata (videti odeljak 4.3).

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, iznenadnu srčanu smrt, ventrikularne aritmije, cerebrovaskularno krvarenje, prolazni ishemijski napad (engl. *Transient ischaemic attack* - TIA), hipertenziju i hipotenziju, prijavljeni u postmarketinškom praćenju leka, vremenski su bili povezani sa primenom leka Avegra. Kod većine ovih pacijenata, mada ne i kod svih, bili su prisutni kardiovaskularni faktori rizika. Mnogi opisani događaji odigrali su se tokom ili neposredno posle seksualnog odnosa, a izvestan broj je prijavljen i neposredno posle uzimanja leka Avegra i bez seksualne aktivnosti. Nije moguće utvrditi da li su ti događaji direktno povezani sa tim ili drugim faktorima

Prijapizam

Lekove za lečenje erektilne disfunkcije, uključujući i sildenafil, treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa anatomskim deformacijama penisa (npr. angulacija, kavernoza fibroza ili *Peyronie*-va bolest), ili kod pacijenata koji imaju stanja koja predisponiraju prijavizam (npr. anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Tokom postmarketinške primene sildenafil prijavljena je pojava produžene erekcije i prijavizma. U slučaju pojave erekcije koja traje duže od 4 sata pacijent treba da potraži hitnu medicinsku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne leči odmah, može dovesti do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Istovremena primena sa drugim PDE5 inhibitorima ili drugim oblicima terapije erektilne disfunkcije
Bezbednost i efikasnost kombinacije sildenafil sa drugim PDE5 inhibitorima, sa drugim terapijama za lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) koje sadrže sildenafil (Revatio), ili sa drugim oblicima lečenja erektilne disfunkcije nije ispitivana. Zbog toga se primena takvih kombinacija ne preporučuje.

Efekat na vid

Prijavljeni su spontani slučajevi poremećaja vida prilikom primene sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, retkog stanja, prijavljeni su spontano kao i tokom opservacione studije, dovedeni su u vezu sa primenom sildenafil i drugih PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.8). Pacijente treba upozoriti da u slučaju bilo kakvog iznenadnog poremećaja vida prestanu sa uzimanjem leka Avegra i odmah zatraže savet lekara (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sa ritonavinom

Istovremena primena sildenafil i ritonavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa alfa blokatorima

Savetuje se oprez kada se sildenafil primenjuje kod pacijenata koji su na terapiji alfa blokatorima, zato što njihova istovremena primena može izazvati simptomatsku hipotenziju kod izvesnog malog broja osetljivih pojedinaca (videti odeljak 4.5). Najveća verovatnoća da se ovo javi je tokom prvih 4 sata nakon uzimanja sildenafil. Da bi se mogućnost razvoja posturalne hipotenzije svela na minimum, pacijenti moraju biti hemodinamski stabilni na terapiji alfa blokatorom pre početka primene sildenafil. Početna doza sildenafil

bi trebalo da bude 25 mg (videti odeljak 4.2). Osim toga, lekari treba da savetuju pacijente kako da postupe u slučaju nastanka simptoma posturalne hipotenzije.

Uticao na krvarenje

Ispitivanja na humanim trombocitima ukazuju da sildenafil potencira antiagregacijski efekat natrijum–nitroprusida u uslovima *in vitro*. Ne postoje podaci o bezbednosti primene sildenafilu kod pacijenata sa poremećajem krvarenja ili aktivnim peptičkim ulkusom. Zbog toga se sildenafil može primeniti kod tih pacijenata tek posle pažljive procene odnosa koristi i rizika.

Žene

Lek Avegra nije indikovano za primenu kod žena.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Avegra sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekti drugih lekova na sildenafil

Studije in vitro

Metabolizam sildenafilu se primarno odvija posredstvom citohroma P450 (CYP), i to izoforme 3A4 (glavni put) i 2C9 (sporedni put). Prema tome, inhibitori ovih izoenzima mogu smanjiti klirens sildenafilu, dok induktori ovih izoenzima mogu povećati klirens sildenafilu.

Studije in vivo

Analiza podataka populacione farmakokinetike, dobijenih iz kliničkih studija, ukazuje na smanjenje klirensa sildenafilu kada se lek istovremeno primenjuje sa inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazol, eritromicin, cimetidin). Iako kod tih pacijenata nije zapaženo povećanje incidence neželjenih događaja kad je sildenafilu primenjivan istovremeno sa inhibitorima CYP3A4, treba razmotriti primenu početne doze sildenafilu od 25 mg.

Prilikom istovremene primene inhibitora HIV proteaze ritonavira, veoma snažnog inhibitora P450 (500 mg, dva puta dnevno) i sildenafilu (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže je došlo do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilu (C_{max}) od 300% (4 puta) i povećanja vrednosti PIK sildenafilu od 1000% (11 puta). Posle 24 sata, vrednosti koncentracije sildenafilu u plazmi su još uvek bile oko 200 nanograma/mL, u poređenju sa vrednostima od oko 5 nanograma/mL dobijenim kada je sildenafilu primenjen samostalno. Ovo je u skladu sa izraženim efektima ritonavira na veliki broj supstrata za P450. Sildenafilu nema dejstvo na farmakokinetiku ritonavira. Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, istovremena primena ritonavira i sildenafilu se ne preporučuje (videti odeljak 4.4), a ni u jednom slučaju maksimalna doza sildenafilu ne sme biti veća od 25 mg tokom 48 sati.

Prilikom istovremene primene inhibitora HIV proteaze sakvinavira, inhibitora CYP3A4 (1200 mg, tri puta dnevno) sa sildenafilom (jedna doza od 100 mg), u stanju ravnoteže je došlo je do povećanja maksimalne koncentracije sildenafilu (C_{max}) od 140% i povećanja vrednosti PIK sildenafilu od 210%. Sildenafilu ne menja farmakokinetiku sakvinavira (videti odeljak 4.2). Može se očekivati da snažniji inhibitori CYP3A4, kao što su ketokonazol i itrakonazol, imaju jača dejstva.

Kada je pojedinačna doza sildenafilu od 100 mg bila primenjena sa eritromicinom, umerenim inhibitorom CYP3A4 izoenzima (500 mg, dva puta dnevno, tokom 5 uzastopnih dana), u stanju ravnoteže je sistemska izloženost sildenafilu (PIK) bila veća za 182%. Kod normalnih zdravih dobrovoljaca muškog pola, nije bilo dokaza o dejstvima azitromicina (500 mg na dan, tokom 3 uzastopna dana) na PIK, C_{max} i t_{max} , stepen eliminacije ili posledično, poluvreme eliminacije sildenafilu i njegovog glavnog metabolita iz cirkulacije. Cimetidin (800 mg), inhibitor citohroma P450 i nespecifični inhibitor CYP3A4, doveo je do povećanja koncentracije sildenafilu u plazmi za 56% kada je istovremeno primenjen sa sildenafilom (50 mg) kod zdravih dobrovoljaca.

Sok od grejpfruta je slabi inhibitor CYP3A4 posredovanog metabolizma u zidu creva i može izazvati blago do umereno povećanje koncentracije sildenafilu u plazmi.

Pojedinačne doze antacida (magnezijum–hidroksid/aluminijum–hidroksid) nisu uticale na biološku raspoloživost sildenafilu.

Iako specifične studije ispitivanja interakcija nisu sprovedene za sve lekove, analiza podataka populacione farmakokinetike nije pokazala uticaj sledećih istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku sildenafilu: lekovi iz grupe inhibitora CYP2C9 (npr. tolbutamid, varfarin, fenitoin), lekovi iz grupe inhibitora CYP2D6 (npr. selektivni inhibitori preuzimanja serotonina, triciklični antidepresivi), lekovi iz grupe tiazidnih i njima sličnih diuretika, diuretika Henle–ove petlje i diuretika koji štede kalijum, ACE inhibitora, antagonista kalcijuma, beta blokatora ili induktora CYP450 (npr. rifampicin, barbiturati). U studiji na zdravim dobrovoljcima muškog pola, istovremena primena antagoniste endotelina, bosentana (induktor CYP3A4 [umereni], CYP2C9 i verovatno CYP2C19) u stanju ravnoteže (125 mg dva puta dnevno) i sildenafilu u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno), dovela je do 62,6% smanjenja PIK, odnosno 55,4% smanjenja C_{max} sildenafilu. Iz tog razloga se očekuje da istovremena primena jakih CYP3A4 induktora, kao što je rifampin, dovodi do još većih smanjenja koncentracije sildenafilu u plazmi.

Nikorandil je hibridni lek sa svojstvima aktivatora kalijumovih kanala i nitrata. Usled svoje nitratne komponente, ima potencijal da dovede do ozbiljne interakcije sa sildenafilom.

Uticaj sildenafilu na druge lekove

Studije in vitro

Sildenafil je slab inhibitor sledećih izoformi citohroma P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 ($IC_{50} > 150$ mikromol/L). S obzirom na maksimalne koncentracije sildenafilu u plazmi od oko 1 mikromol/L posle primene leka u preporučenim dozama, nije verovatno da će primena leka Avegra promeniti klirens supstrata ovih izoenzima.

Nema podataka o interakciji sildenafilu i nespecifičnih inhibitora fosfodiesteraze kao što su teofilin i dipiridamol.

Studije in vivo

U skladu sa njegovim poznatim efektima na sistem NO/cGMP (videti odeljak 5.1), pokazano je da sildenafil potencira hipotenzivna dejstva nitrata, pa je zato njegova istovremena primena sa donorima NO ili nitratima kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Riociguat: Rezultati pretkliničkih studija su pokazali da kombinacija PDE5 inhibitora i riociguata ima aditivni efekat na sniženje sistemskog krvnog pritiska. Rezultati kliničkih studija su pokazali da riociguat povećava hipotenzivni efekat PDE5 inhibitora. U ispitivanoj populaciji nije dokazan povoljan klinički efekat kombinovane terapije. Istovremena upotreba riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući sildenafil je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena sildenafilu i alfa blokatora može dovesti do simptomatske hipotenzije kod izvesnog manjeg broja osetljivih pacijenata. Ovo se najčešće može očekivati tokom prvih 4 sata od primene sildenafilu (videti odeljak 4.2 i 4.4). U tri studije specifičnih lek–lek interakcija, alfa blokator doksazosin (4 mg i 8 mg) i sildenafil (25 mg, 50 mg i 100 mg) primenjeni su istovremeno kod pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate (BHP), koji su bili stabilni na terapiji doksazosinom. U ovoj populaciji pacijenata, zapaženo je dodatno srednje smanjenje krvnog pritiska u ležećem položaju od 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg i 8/4 mm Hg, kao i dodatno prosečno smanjenje krvnog pritiska u uspravnom položaju od 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg i 4/5 mm Hg. Kada su doksazosin i sildenafil primenjivani istovremeno kod pacijenata na stabilnoj terapiji doksazosinom, bilo je retkih prijava slučajeva simptomatske posturalne hipotenzije. Ove prijave su uključivale vrtoglavicu i omaglicu, ali ne i sinkopu.

Nije bilo značajnih interakcija posle istovremene primene sildenafilu (50 mg) i tolbutamida (250 mg) ili varfarina (40 mg); oba leka se metabolišu pomoću CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) nije uticao na produženje vremena krvarenja izazvanog acetilsalicilnom kiselinom (150 mg).

Sildenafil (50 mg) nije potencirao hipotenzivno dejstvo alkohola kod zdravih dobrovoljaca sa srednjim vrednostima maksimalne koncentracije alkohola u krvi od 80 mg/dL.

Zbirna analiza sledećih grupa antihipertenzivnih lekova: diuretici, beta blokatori, ACE inhibitori, antagonisti receptora za angiotenzin II, antihipertenzivni lekovi (vazodilatatori i antihipertenzivi centralnog dejstva), blokatori adrenergičkih neurona, antagonisti kalcijuma i alfa blokatori), nije ukazala na razlike u profilu neželjenih dejstava kod pacijenata koji su uzimali sildenafil u poređenju sa onima koji su bili na placebo. U specifičnoj studiji interakcije, kada je sildenafil (100 mg) istovremeno primenjen sa amlodipinom kod hipertenzivnih pacijenata, došlo je do dodatnog smanjenja krvnog pritiska u ležećem položaju od 8 mm Hg. Odgovarajuće, dodatno smanjenje dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bilo je 7 mm Hg. Ova dodatna smanjenja krvnog pritiska bila su slična onim smanjenjima dobijenim kada je sildenafil primenjen samostalno kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 5.1).

Sildenafil (100 mg), u stanju ravnoteže, nije uticao na farmakokinetiku inhibitora HIV proteaze, sakvinavira i ritonavira, supstrata za CYP3A4.

Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, sildenafil je u stanju ravnoteže (80 mg tri puta dnevno) doveo do 49,8% povećanja PIK, odnosno 42% smanjenja C_{max} bosentana (125 mg dva puta dnevno).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Avegra nije indikovano za primenu kod žena.

Ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije kod trudnica i dojilja.

Nisu zapažena značajna neželjena dejstva u reproduktivnim studijama na pacovima i kunićima posle oralne primene sildenafil.

Nije bilo efekta na motilitet i morfologiju spermatozoida kod zdravih dobrovoljaca posle primene jedne oralne doze sildenafil od 100 mg (videti odeljak 5.1).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Avegra može da ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pošto su vrtoglavica i poremećaji vida prijavljeni u kliničkim studijama sa sildenafilom, pacijenti treba da znaju kako lek Avegra deluje na njih pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka Avegra zasnovan je na podacima iz 74 dvostruko slepe, placebo kontrolisane kliničke studije sprovedene na 9570 pacijenata. Najčešće prijavljene neželjene reakcije u kliničkim studijama kod pacijenata koji su primali sildenafil bila su glavobolja, naleti crvenila, dispepsija, nazalna kongestija, vrtoglavica, mučnina, naleti vrućine, poremećaj vida, cijanopsija i zamućen vid.

Neželjene reakcije iz postmarketinškog praćenja prikupljene su u periodu dužem od 10 godina. S obzirom na to da nisu sve neželjene reakcije prijavljene nosiocu dozvole, nisu ni uvrštene u bazu podataka o bezbednosti, pa se zato njihova učestalost ne može sa sigurnošću utvrditi.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U donjoj tabeli navode se sve klinički značajne neželjene reakcije, koje su u kliničkim ispitivanjima zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prema klasi organskog sistema i učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$). U okviru svake grupe po učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Klinički značajne neželjene reakcije zabeležene sa učestalošću većom nego nakon primene placeba, prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja

Klasa sistema organa	Veoma česta (≥ 1/10)	Česta (≥ 1/100 do < 1/10)	Povremena (≥ 1/1000 do < 1/100)	Retka (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Infekcije i infestacije			Rinitis	
Poremećaji imunskog sistema			Preosetljivost	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica	Somnolencija, hipoestazija	Cerebrovaskularni događaj, prolazni ishemijski napad, konvulzije* , ponovne konvulzije* , sinkopa
Poremećaji oka		Poremećaj percepcije boja**, poremećaj vida, zamućen vid	Poremećaj lakrimacije***, bol u oku, fotofobija, fotopsija, okularna hiperemija, osećaj pojačanog svetla pri gledanju, konjunktivitis	Nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*, okluzija krvnih sudova retine*, hemoragija retine, arteriosklerotska retinopatija, retinalni poremećaj, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija, pojava „mušica” u staklastom telu (engl. vitreous floaters), poremećaj irisa, midrijaza, svetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajen osećaj u oku, edem kapka, diskoloracija sklere
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo, zujanje u ušima	Gubitak sluha
Kardiološki poremećaji			Tahikardija, palpitacije	Iznenadna srčana smrt* , infarkt miokarda, ventrikularne aritmije* , atrijska fibrilacija, nestabilna angina

Vaskularni poremećaji		Naleti crvenila, naleti vrućine	Hipertenzija, hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Nazalna kongestija	Epistaksa, kongestija sinusa	Stezanje u grlu, nazalni edem, suvoća nosa
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina, dispepsija	Gastro-ezofagealna refluksna bolest, povraćanje, bol u gornjem delu abdomena, suva usta	Oralna hipoestezija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip	<i>Stevens- Johnson-ov sindrom (SJS)*</i> , toksična epidermalna nekroliza (TEN)*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Mijalgija, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Krvarenje iz penisa, prijavizam*, krv u ejakulatu, produžena erekcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka			Bol u grudima, slabost, osećaj vrućine	Razdražljivost
Ispitivanja			Ubrzan rad srca	

* Prijavljeno isključivo tokom postmarketinškog praćenja

** Poremećaj percepcije boja: hloropsija, hromatopsija, cijanopsija, eritropsija i ksantopsija

*** Poremećaj lakrimacije: suvoća oka, poremećaj suzenja i pojačano suzenje

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U studiji na dobrovoljcima sa primenom pojedinačne doze sildenafilila do 800 mg, neželjena dejstva bila su slična onima koja su opisana posle primene manjih doza, ali su njihova incidenca i težina bile povećane. Doza od 200 mg nije bila efikasnija, ali je incidenca neželjenih dejstava bila povećana (glavobolja, naleti vrućine, vrtoglavica, dispepsija, kongestija sluzokože nosa, poremećaj vida).

U slučaju predoziranja, po potrebi, treba primeniti standardnu suportivnu terapiju. Pošto se sildenafilil vezuje za proteine plazme u velikom procentu i ne eliminiše se urinom, ne očekuje se da će renalna dijaliza ubrzati klirens leka

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lekovi; lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

ATC šifra: G04BE03

Mehanizam dejstva

Sildenafilil je lek za oralnu terapiju erektilne disfunkcije. U prirodnim uslovima, tj. uz seksualnu stimulaciju, uspostavlja poremećenu erektilnu funkciju povećanjem dotoka krvi u penis.

Fiziološki mehanizam odgovoran za erekciju penisa uključuje otpuštanje azot oksida (NO) u kavernožnom telu tokom seksualne stimulacije. Azot oksid tada aktivira enzim guanilat ciklazu, što povećava vrednosti cikličnog guanozin–monofosfata (cGMP), prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića u kavernožnom telu i omogućava dotok krvi.

Sildenafilil je snažni i selektivni inhibitor cGMP specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) u kavernožnom telu, gde je PDE5 odgovorna za razgradnju cGMP. Sildenafilil ima posredno dejstvo na erekciju. Lek nema direktno relaksantno dejstvo na izolovano humano kavernožno telo, ali snažno potencira relaksantno dejstvo NO na tom tkivu. Kada je sistem NO/cGMP aktiviran, kao što se dešava tokom seksualne stimulacije, sildenafilil inhibira PDE5 što povećava količinu cGMP u kavernožnom telu. Prema tome, seksualna stimulacija je neophodna da bi sildenafilil izazvao nameravana povoljna farmakološka dejstva

Farmakodinamsko dejstvo

Ispitivanja izvedena u uslovima *in vitro* pokazala su da je sildenafilil selektivni lek za PDE5, enzim koji je uključen u proces erekcije. Sildenafilil snažnije deluje na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze. Posедуje 10 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE6, koja učestvuje u procesima fototransdukcije u retini. Pri maksimalnim preporučenim dozama, selektivnost je 80 puta veća u odnosu na PDE1, a više od 700 puta veća u odnosu na PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 i 11. Posebno treba naglasiti da sildenafilil ima 4000 puta veću selektivnost za PDE5 nego za PDE3, cAMP zavisnu izoformu fosfodiesteraze koja je uključena u kontrolu kontraktilnosti srca

Klinička efikasnost i bezbednost

Dve kliničke studije su bile posebno dizajnirane da bi se procenilo vreme za postizanje erekcije posle uzimanja leka, kao odgovor na seksualnu stimulaciju. U ispitivanju pomoću penilne pletizmografije (*RigiScan*) kod pacijenata u stanju gladovanja, prosečno vreme za postizanje erekcije od 60% rigidnosti (erekcija dovoljna za seksualni odnos) posle uzimanja sildenafilila bilo je 25 min (opseg 12–37 min). U posebnoj *RigiScan* studiji, sildenafilil je mogao da izazove erekciju kao odgovor na seksualnu stimulaciju 4–5 sati posle uzimanja doze.

Sildenafilil izaziva blago i prolazno smanjenje krvnog pritiska, koje u većini slučajeva nema kliničke efekte. Srednje maksimalno sniženje sistolnog krvnog pritiska u ležećem položaju posle oralne doze sildenafilila od 100 mg iznosilo je 8,4 mm Hg. Odgovarajuća promena dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju bila je 5,5 mm Hg. Ova sniženja krvnog pritiska u skladu su sa vazodilatatornim efektima sildenafilila, a verovatno

nastaju usled povećanja vrednosti cGMP u vaskularnom glatkom mišiću. Pojedinačne oralne doze sildenafilu do 100 mg kod zdravih dobrovoljaca nisu izazvale klinički relevantna dejstva na EKG.

U studiji hemodinamskih efekata, pojedinačne oralne doze sildenafilu od 100 mg kod 14 pacijenata sa teškom koronarnom arterijskom bolesti (engl. *Coronary Artery Disease* - CAD) (> 70% stenoze bar jedne koronarne arterije), srednji sistolni i dijastolni krvni pritisak u mirovanju bili su sniženi za 7%, odnosno 6% u odnosu na početne vrednosti. Srednji sistolni krvni pritisak u plućnoj arteriji bio je snižen za 9%. Sildenafil nije uticao na minutni volumen, a nije ni smanjivao protok krvi kroz stenozirane koronarne arterije.

U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju stresa izazvanog fizičkom aktivnošću, praćeno je 144 pacijenata sa erektilnom disfunkcijom i hroničnom stabilnom anginom pectoris, koji su redovno primali lekove za terapiju angine (izuzev nitrata). Nisu uočene klinički značajne razlike između sildenafilu i placebo u vremenu do prestanka anginoznog napada.

Blage i prolazne razlike u raspoznavanju boja (plava/zelena) otkrivene su kod nekih ispitanika primenom *Farnsworth–Munsell*–ovog testa sa 100 nijansi, 1 sat posle uzimanja doze od 100 mg sildenafilu, dok posle 2 sata nije bilo vidnog efekta. Pretpostavlja se da je mehanizam promene u razlikovanju boja povezan sa inhibicijom PDE6, koja je uključena u kaskadu fototransdukcije u retini. Sildenafil ne menja oštrinu vida ili senzitivnost kontrasta. U placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji sa malim brojem pacijenata sa dokazanom ranom makularnom degeneracijom zavisnom od starosti (n = 9), sildenafil (jedna doza od 100 mg) nije izazvao značajne promene u urađenim vizuelnim testovima (npr. oštrina vida, *Amsler*–ova rešetka, razlikovanje boja u simulaciji semafora, *Humphrey*–ov perimetar i fotostres).

Motilitet i morfologija spermatozoida nisu bili promenjeni kod zdravih dobrovoljaca posle primene jedne oralne doze sildenafilu od 100 mg (videti odeljak 4.6).

Ostali podaci iz kliničkih studija

U kliničkim studijama sildenafil je bio primenjen kod više od 8000 pacijenata starosti između 19 i 87 godina. Bile su zastupljene sledeće grupe pacijenata: starije osobe (19,9%), pacijenti sa hipertenzijom (30,9%), sa dijabetes melitusom (20,3%), sa ishemijskom bolesti srca (5,8%), sa hiperlipidemijom (19,8%), sa povredom kičmene moždine (0,6%), sa depresijom (5,2%), sa transuretralnom resekcijom prostate (3,7%), sa radikalnom prostatektomijom (3,3%). Sledeće grupe nisu bile dobro zastupljene ili su bile isključene iz kliničkih studija: pacijenti sa operacijama male karlice, pacijenti koji su prethodno bili zraćeni, pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, kao i oni sa nekim kardiovaskularnim stanjima (videti odeljak 4.3).

U kliničkim studijama sa primenom fiksnih doza leka, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilu popravila erekciju bio je 62% (doza sildenafilu od 25 mg), 74% (50 mg) i 82% (100 mg), u poređenju sa 25% u placebo grupi. U kontrolisanim kliničkim studijama, procent odustajanja od primene sildenafilu bio je mali i sličan procentu odustajanja u placebo grupi.

Uzimajući u obzir sve studije, procenat pacijenata kod kojih je primena sildenafilu izazvala poboljšanje iznosio je: psihogena erektilna disfunkcija (84%), erektilna disfunkcija mešovitog porekla (77%), erektilna disfunkcija organskog porekla (68%), stariji pacijenti (67%), dijabetes melitus (59%), ishemijska bolest srca (69%), hipertenzija (68%), transuretralna resekcija prostate (61%), radikalna prostatektomija (43%), povreda kičmene moždine (83%), depresija (75%).

Bezbednost i efikasnost primene sildenafilu održavala se u dugotrajnim kliničkim studijama.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je obustavila obavezu podnošenja rezultata studija u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije. Za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata videti odeljak 4.2.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Sildenafil se brzo resorbuje. Zapažene maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u toku 30 do 120 min (medijana – prosečno 60 min) posle oralne primene leka na prazan želudac. Srednja vrednost apsolutne bioraspodivnosti je 41% (raspon 25–63%). Posle oralne primene sildenafil, vrednosti PIK i C_{max} rastu proporcionalno primenjenoj dozi u preporučenom rasponu doza (25–100 mg). Kada se sildenafil uzme sa hranom, brzina resorpcije je smanjena: srednje odlaganje u t_{max} je 60 min, dok je srednje sniženje C_{max} za 29%.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije (V_d) sildenafil u stanju ravnoteže je 105 litara, što ukazuje da lek prelazi u tkiva. Posle jedne oralne doze od 100 mg, srednja vrednost maksimalne koncentracije sildenafil u plazmi je oko 440 nanograma/mL (CV 40%). Pošto je sildenafil (i njegov glavni metabolit u cirkulaciji N–demetil metabolit) vezan za proteine plazme 96%, stoga je srednja vrednost maksimalne koncentracije slobodnog sildenafil u plazmi 18 nanograma/mL (38 nanomol/L). Vezivanje za proteine plazme ne zavisi od ukupne koncentracije leka.

Kod zdravih dobrovoljaca koji su primali sildenafil (jedna doza od 100 mg), manje od 0,0002% (prosečno 188 nanograma) primenjene doze bilo je prisutno u ejakulatu 90 min posle uzimanja leka.

Biotransformacija

Sildenafil se pretežno biotransformiše putem mikrozomalnih izoenzima jetre CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (sporedni put). Glavni metabolit u cirkulaciji nastaje N–demetilacijom sildenafil. Ovaj metabolit poseduje profil selektivnosti za PDE sličan sildenafilu, dok je u uslovima *in vitro* njegov potencijal za inhibiciju PDE5 oko 50% potencijala matičnog molekula. Koncentracije ovog metabolita u plazmi su oko 40% koncentracija sildenafil. N–demetil metabolit se dalje metaboliše, a njegovo terminalno poluvreme eliminacije je otprilike 4 sata.

Eliminacija

Ukupni klirens sildenafil iz organizma je 41 L/sat sa terminalnim poluvremenom eliminacije od 3–5 sati. Nakon oralne ili intravenske primene, sildenafil se izlučuje u obliku metabolita pretežno fecesom (oko 80% primenjene oralne doze), a u manjem stepenu urinom (oko 13% primenjene oralne doze).

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Stariji pacijenti

Zdravi stariji dobrovoljci (65 godina i stariji) imali su smanjene vrednosti klirensa sildenafil, što je kao posledicu imalo povećanje koncentracije sildenafil i njegovog aktivnog N–demetil metabolita za otprilike 90% u poređenju sa zdravim mlađim dobrovoljcima (18–45 godina). Zbog razlike u vezivanju za proteine plazme u zavisnosti od godina starosti, odgovarajuće povećanje koncentracije slobodnog sildenafil u plazmi bilo je oko 40%.

Insuficijencija bubrega

Kod dobrovoljaca sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina = 30–80 mL/min), farmakokinetika sildenafil nije bila promenjena posle primene jedne oralne doze od 50 mg. Srednje vrednosti PIK i C_{max} za N–demetilovani metabolit povećane su do 126%, odnosno do 73%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Ipak, usled velikih interindividualnih varijacija, ove razlike nisu bile statistički značajne. Kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (vrednost klirensa kreatinina < 30 mL/min), klirens sildenafil je bio smanjen, što je dovelo do srednjeg povećanja vrednosti PIK i C_{max} od 100%, odnosno 88%, u poređenju sa vrednostima istih parametara kod dobrovoljaca odgovarajuće starosti, ali bez bubrežne insuficijencije. Pored toga, vrednosti za PIK i C_{max} N–demetilovanog metabolita bile su značajno povećane, za 200%, odnosno 79%.

Insuficijencija jetre

Kod pacijenata sa blagom i umerenom cirozom jetre (*Child–Pugh A i B*), klirens sildenafil bio je smanjen, što je dovelo do povećanja vrednosti PIK za 84%, a C_{\max} za 47% u poređenju sa dobrovoljcima odgovarajuće starosti, ali bez insuficijencije jetre. Farmakokinetika sildenafil kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre nije izučavana.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna (Vivapur 101),
- kalcijum-hidrogenfosfat,
- celuloza, mikrokristalna (Vivapur 102),
- kroskarmeloza-natrijum,
- talk,
- magnezijum-stearat;

Film (obloga) tablete: Opadry Blue 03F205011:

- hiplomeloza 6mPAs E464,
- titan-dioksid E171,
- makrogol 4000 E1521,
- FD&C Blue #2 Indigo karmin aluminijum lak E132.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Avegra 50mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVDC/TE/PVC-Al blister sa 4 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete i Uputstvo za lek.

Avegra 100mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVDC/TE/PVC-Al blister sa 4 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE&VETMEDIC DOO BEOGRAD-ČUKARICA
Petra Lekovića 6, sprat 3, stan 26, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Avegra, 4 x 50 mg, film tablete: 515-01-03355-19-001

Avegra, 4 x 100 mg, film tablete: 515-01-03356-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.