ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Avanafil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Hellgelbe ovale Tabletten mit der Einprägung „50“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Für die Wirksamkeit von Spedra ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg und wird bei Bedarf etwa 15 bis 30 Minuten vor der sexuellen Aktivität eingenommen (siehe Abschnitt 5.1). Je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf maximal 200 mg erhöht oder auf 50 mg reduziert werden. Die empfohlene maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich. Für das Ansprechen auf die Behandlung ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Besondere Personengruppen

Ältere Männer (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für ältere Patienten ab einem Alter von 70 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, aber < 80 ml/min), die an Phase-III-Studien teilnahmen, zeigte sich eine Verringerung der Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A oder B) sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis eingeleitet werden; anschließend kann die Dosis in dem Maß, wie der Patient dies verträgt, erhöht werden.

Anwendung bei Männern mit Diabetes
Bei Diabetikern sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt in der Indikation erektile Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von Spedra bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung bei Patienten, die weitere Arzneimittel einnehmen

Anwendung gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil) behandelt werden, sollte die empfohlene Avanafil-Maximaldosis von 100 mg nicht überschritten werden und zwischen den einzelnen Einnahmen ein zeitlicher Abstand von mindestens 48 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Wenn Spedra zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann die Wirkung im Vergleich zum nüchternen Zustand verzögert eintreten (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die irgendeine Form organischer Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Ärzte sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen vor der Verschreibung von Spedra das mögliche kardiale Risiko bei der sexuellen Aktivität berücksichtigen.

Die Anwendung von Avanafil ist kontraindiziert bei

- Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben,

- Patienten mit anhaltender Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) oder Hypertonie (Blutdruck > 170/100 mmHg),
- Patienten mit instabiler Angina, Angina während des Geschlechtsverkehrs oder mit kongestivem Herzversagen (Stauungsinsuffizienz) im Stadium 2 oder höher, klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA),

- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C),
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) unter dem Verlust des Sehvermögens auf einem Auge leiden, unabhängig davon, ob diese Episode in Zusammenhang mit einer vorherigen Exposition gegenüber eines PDE5-Inhibitors steht oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit bekannten erblichen degenerativen Netzhauterkrankungen,
- Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine pharmakologische Behandlung in Betracht gezogen wird, sollten zunächst eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um die erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und die möglichen zugrunde liegenden Ursachen zu ermitteln.

Kardiovaskulärer Status
Vor Beginn irgendeiner Behandlung zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status seines Patienten prüfen, da sexuelle Aktivität mit einem gewissen Risiko für das Herz verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3). Avanafil hat gefäßerweiternde (vasodilatorische) Eigenschaften, die zu einem vorübergehenden leichten Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.5) und demzufolge die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose, können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich PDE5-Inhibitoren, empfindlich reagieren.

Priapismus
Patienten, deren Erektion 4 Stunden oder länger andauert (Priapismus), sollten angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen. Falls der Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann dies zur Schädigung des Penisgewebes und zu dauerhaftem Potenzverlust führen. Avanafil sollte bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (beispielsweise Angulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie-Krankheit) sowie bei Patienten mit Krankheiten, die sie für Priapismus prädestinieren (wie z. B. Sichelzellanämie, Multiples Myelom oder Leukämie), mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörungen
Im Zusammenhang mit der Einnahme anderer PDE5-Inhibitoren wurde von Sehstörungen und Fällen von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) berichtet. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er im Falle plötzlicher Auswirkungen auf das Sehvermögen die Einnahme von Spedra abbrechen und umgehend einen Arzt aufsuchen sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkung auf die Blutung
In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Blutplättchen (Thrombozyten) weisen darauf hin, dass PDE5-Inhibitoren selbst keine Wirkung auf die Aggregation von Thrombozyten haben, bei supratherapeutischen Dosen jedoch die aggregationshemmende Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Natriumnitroprussid verstärken. Bei Menschen scheinen PDE5-Inhibitoren allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure keine Auswirkung auf die Blutungszeit zu haben.

Es gibt keine Sicherheitsinformationen zur Anwendung von Avanafil bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder akutem Magengeschwür. Deshalb sollte Avanafil von solchen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Vermindertes Hörvermögen oder plötzlicher Verlust des Hörvermögens
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer plötzlichen Abnahme oder dem Verlust des Hörvermögens die Einnahme von PDE5-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, abzubrechen und umgehend einen Arzt aufzusuchen. Diese Ereignisse, die in Begleitung von Tinnitus und Schwindelgefühl auftreten können, wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Inhibitoren beobachtet. Es ist nicht möglich, festzustellen, ob diese Ereignisse direkt mit der Anwendung von PDE5-Inhibitoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Anwendung gemeinsam mit Alphablockern
Die gleichzeitige Anwendung von Alphablockern und Avanafil kann aufgrund der sich addierenden gefäßerweiternden Wirkungen bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Folgendes sollte berücksichtigt werden:

- Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, sollten vor Beginn der Behandlung mit Spedra stabil eingestellt sein. Patienten, die bei der alleinigen Behandlung mit Alphablockern eine hämodynamische Instabilität zeigen, haben bei gleichzeitiger Einnahme von Avanafil ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypotonie.
- Bei den Patienten, die in Bezug auf ihre Behandlung mit Alphablockern stabil eingestellt sind, sollte die Avanafil-Einnahme mit der niedrigsten Dosis von 50 mg begonnen werden.
- Bei den Patienten, die bereits die optimierte Spedra-Dosis einnehmen, sollte die Therapie mit Alphablockern mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Eine schrittweise Steigerung der Alphablocker-Dosis kann bei (gleichzeitiger) Einnahme von Avanafil mit einer weiteren Senkung des Blutdrucks einhergehen.
- Die Sicherheit der gleichzeitigen Einnahme von Avanafil und Alphablockern kann durch weitere Variablen beeinflusst werden, u. a. einen Volumenmangel im Gefäßsystem (intravaskuläre Volumendepletion) und andere blutdrucksenkende Arzneimittel.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol oder Ritonavir, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung anderer Therapien gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Spedra mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Therapien gegen erektile Dysfunktion sind nicht untersucht worden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, Spedra nicht in Kombination mit solchen Arzneimitteln anzuwenden.

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol
Der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil kann die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer symptomatischen Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil die Wahrscheinlichkeit von Hypotonie, Schwindelgefühlen oder Synkopen erhöhen kann. Ärzte sollten die Patienten auch dahin gehend beraten, welche Maßnahmen im Fall einer orthostatischen Hypotonie zu ergreifen sind.

Nicht untersuchte Personengruppen
Avanafil wurde weder bei Patienten bewertet, deren erektile Dysfunktion auf eine Rückenmarksverletzung oder andere neurologische Erkrankungen zurückzuführen ist, noch bei Probanden mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Avanafil

Nitrate

Avanafil verstärkt bei gesunden Probanden nachweislich die hypotonischen Wirkungen von Nitraten im Vergleich zu einem Placebo. Dies wird auf die gemeinsame Wirkung von Nitraten und Avanafil auf den NO/cGMP-Reaktionsweg zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Avanafil bei Patienten, die in irgendeiner Form organische Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) zu sich nehmen, kontraindiziert. Wird bei einem Patienten, der innerhalb der letzten 12 Stunden Avanafil eingenommen hat, aufgrund einer lebensbedrohlichen Situation eine Nitrat-Gabe als medizinisch notwendig erachtet, besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines signifikanten und möglicherweise gefährlichen Blutdruckabfalls. Unter solchen Umständen darf Nitrat nur unter strenger ärztlicher Aufsicht und entsprechender hämodynamischer Kontrolle gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die den systemischen Blutdruck senken

Da Avanafil gefäßerweiternd wirkt, kann es den systemischen Blutdruck senken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Spedra mit einem weiteren Arzneimittel, das ebenfalls den systemischen Blutdruck senkt, können die additiven Effekte zu einer symptomatischen Hypotonie (z. B. Schwindelgefühl, Benommenheit, Synkope oder Präsynkope) führen. In klinischen Phase-III-Studien traten keine Ereignisse von „Hypotonie“ auf, aber es wurden gelegentliche Vorfälle von „Schwindelgefühlen“ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien zu Avanafil wurde ein „Synkope“-Vorfall bei Placebo-Gabe und ein Vorfall bei Anwendung von 100 mg Avanafil beobachtet.

Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose) und solche mit einer stark beeinträchtigten autonomen Kontrolle des Blutdrucks können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich Avanafil, extrem empfindlich reagieren.

Alphablocker

Hämodynamische Wechselwirkungen mit Doxazosin und Tamsulosin wurden bei gesunden Probanden in einer zweiphasigen Crossover-Studie untersucht. Bei Patienten, die unter Doxazosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 2,5 mmHg bzw. 6,0 mmHg. Insgesamt zeigten 7 von 24 Probanden nach Avanafil-Gabe Werte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die unter Tamsulosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 3,6 mmHg bzw. 3,1 mmHg und 5 von 24 Probanden zeigten nach Avanafil-Gabe Blutdruckwerte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4). Bei keiner der beiden Probanden-Kohorten wurde von einer Synkope oder anderen mit einer Blutdrucksenkung in Zusammenhang stehenden schweren unerwünschten Ereignissen berichtet.

Weitere blutdrucksenkende Mittel außer Alphablockern

Es wurde eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Avanafil auf die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkungen ausgewählter blutdrucksenkender Arzneimittel (Amlodipin und Enalapril) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten für Enalapril eine mittlere Maximalabnahme des Blutdrucks im Liegen von 2/3 mmHg im Vergleich zu einem Placebo und für Amlodipin von 1/-1 mmHg, wenn gleichzeitig Avanafil angewendet wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks im Liegen gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich nur bei Enalapril und Avanafil; er kehrte aber 4 Stunden nach der Avanafil-Gabe auf den Ausgangswert zurück. In beiden Kohorten litt jeweils ein Proband unter einem Blutdruckabfall ohne Hypotonie-Symptome, der sich innerhalb von einer Stunde nach Beginn wieder normalisierte.

Avanafil hatte zwar keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amlodipin, aber Amlodipin erhöhte die maximale und Gesamtexposition von Avanafil um 28 % bzw. 60 %.

Alkohol
Alkoholkonsum in Kombination mit Avanafil kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen. In einer dreiarmigen Einzeldosis-Crossover-Studie, bei der gesunde Probanden bewertet wurden, war die mittlere Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks nach gleichzeitiger Gabe von Avanafil und Alkohol signifikant höher als nach Gabe von Avanafil allein (3,2 mmHg) oder Alkohol allein (5,0 mmHg) (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Behandlungen gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Avanafil gleichzeitig mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungen gegen erektile Dysfunktion wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Substanzen auf Avanafil
Avanafil ist ein Substrat der CYP3A4 und wird hauptsächlich von diesem Enzym metabolisiert. Studien haben ergeben, dass Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen, die Avanafil-Exposition steigern können (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren
Ketoconazol (400 mg täglich), ein selektiver und hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) entsprechend dem Faktor 3 bzw. 14 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Ritonavir (600 mg, zweimal täglich), ein hochwirksamer CYP3A4-Inhibitor, der auch CYP2C9 hemmt, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) etwa um den Faktor 2 bzw. 13 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Von anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir und Telithromycin) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich ist die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und starken CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3. und 4.4).

Erythromycin (500 mg, zweimal täglich), ein moderater CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei einer Einzelgabe von 200 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) um etwa den Faktor 2 bzw. 3 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 8 Stunden. Von anderen moderat wirkenden CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich beträgt die empfohlene Maximaldosis an Avanafil 100 mg und sollte von Patienten, die gleichzeitig moderat wirkende CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, maximal einmal alle 48 Stunden genommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl keine spezifischen Wechselwirkungen untersucht wurden, werden andere CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Grapefruitsaft, wahrscheinlich die Avanafil-Exposition erhöhen. Den Patienten sollte geraten werden, innerhalb von 24 Stunden vor der Einnahme von Avanafil keinen Grapefruitsaft zu trinken.

CYP3A4-Substrate
Amlodipin (5 mg täglich) erhöhte bei einer Avanafil-Einzeldosis von 200 mg die C_{max} und AUC um etwa 28 % bzw. 60 %. Diese Expositionsänderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Eine Avanafil-Einzeldosis hatte keine Auswirkungen auf die Amlodipin-Plasmaspiegel.

Spezifische Wechselwirkungen zwischen Avanafil und Rivaroxaban oder Apixaban (beides CYP3A4-Substrate) wurden zwar nicht untersucht, sind jedoch auch nicht zu erwarten.

Cytochrom-P450-Induktoren
Die potenzielle Wirkung von CYP-Induktoren, insbesondere Induktoren von CYP3A4 (z. B. Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Rifampicin) auf die Pharmakokinetik und

Wirksamkeit von Avanafil wurde nicht evaluiert. Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und einem CYP-Induktor wird nicht empfohlen, da dies die Wirksamkeit von Avanafil herabsetzen kann.

Wirkungen von Avanafil auf andere Arzneimittel
Cytochrom-P450-Inhibition
Bei *In-vitro-S*tudien an humanen Lebermikrosomen zeigte Avanafil ein vernachlässigbares Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP1A1/2, 2A6, 2B6 und 2E1. Des Weiteren zeigten auch die Metaboliten von Avanafil (M4, M16 und M27) nur eine minimale Hemmung von CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Auf Grundlage dieser Daten ist nicht zu erwarten, dass Avanafil eine signifikante Wirkung auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel durch diese Enzyme hat.

Da die *In-vitro*-Daten mögliche Wechselwirkungen von Avanafil mit CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 und 3A4 nahelegten, wurden weitere klinische Studien mit Omeprazol, Rosiglitazon bzw. Desipramin durchgeführt, wobei sich jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit CYP 2C19, 2C8/9 und 2D6 zeigten.

Cytochrom-P450-Induktion
Die potenzielle Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 durch Avanafil wurde anhand von primären humanen Hepatozyten *in vitro* untersucht, wobei sich jedoch bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Wechselwirkungen zeigten.

Transporter
In-vitro-Studien ergaben, dass Avanafil bei Konzentrationen, die unter den für den Darm berechneten Konzentrationen liegen, nur ein geringes Potenzial zeigt, als P-gp-Substrat oder, wenn Digoxin das Substrat ist, als P-gp-Inhibitor zu wirken. Ob Avanafil den P-gp-vermittelten Transport anderer Arzneimittel stören kann, ist nicht bekannt.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten könnte Avanafil in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von BCRP sein. Avanafil ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 und BSEP.

Der Einfluss von Avanafil auf andere Transporter ist unbekannt.

Riociguat
Präklinische Studien zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte Riociguat eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von PDE5-Inhibitoren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5-Inhibitoren einschließlich Avanafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Spedra ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil bei Schwangeren. Tierstudien weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf eine Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil während der Stillzeit.

Fertilität
Bei gesunden Probanden wurden nach einer einmaligen oralen Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien beobachtet.

Zurzeit liegen keine Daten zur Spermatogenese bei gesunden erwachsenen Männern und erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da in klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Avanafil von Schwindelgefühlen und Sehstörungen berichtet wurde, sollten die Patienten vor dem Fahren oder Bedienen von Maschinen wissen, wie sie auf die Einnahme von Spedra reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Spedra basiert auf den Daten von 2.436 Probanden, die während des klinischen Entwicklungsprogramms Avanafil einnahmen. Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Nasenverstopfung, Sinussekretstauung (Verstopfung der Nebenhöhlen) und Rückenschmerzen. Unerwünschte Ereignisse insgesamt und Nebenwirkungen unter Behandlung mit Avanafil traten häufiger bei Probanden mit einem BMI (Body Mass Index) < 25 (normalgewichtige Probanden) auf.

Bei der klinischen Langzeitstudie nahm der Prozentsatz der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, mit zunehmender Länge der Exposition ab.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Tabelle sind die in placebokontrollierten klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen gemäß der einheitlichen Terminologie des MedDRA gelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppierungen sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt.

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Influenza Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems			Saisonale Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gicht
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit Vorzeitiger Samenerguss Affektstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Nebenhöhlenschmerzen	Psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen		Palpitationen	Angina pectoris Tachykardie

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hitzewallungen	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Sinussekretstauung Belastungsdyspnö	Rhinorrhö Verstopfung der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Übelkeit Erbrechen Magenbeschwerden	Mundtrockenheit Gastritis Bauchschmerzen Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen Muskelverspannungen	Flankenschmerz Myalgie Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Penisstörungen Spontane Erektion Juckreiz im Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie Brustschmerzen Grippeähnliche Symptome Peripheres Ödem
Untersuchungen		Erhöhung der Leberenzyme Abnormes Elektrokardiogramm Erhöhte Herzfrequenz	Hypertonie Blut im Urin Herzgeräusche Erhöhtes prostataspezifisches Antigen Gewichtszunahme Erhöhung des Bilirubins im Blut Erhöhtes Kreatinin im Blut Erhöhte Körpertemperatur

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, die mit anderen PDE5-Inhibitoren beobachtet wurden</u>
Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) und plötzlichen Hörverlusts berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde in Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Priapismus-Fällen berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und in klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen von Hämaturie, Hämatospermie und Penisblutung berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen über Fälle von Hypotonie berichtet. Im Rahmen von klinischen Studien mit Avanafil wurde über Schwindelgefühle berichtet, ein Symptom, das häufig durch niedrigen Blutdruck verursacht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Avanafil gegeben und Patienten täglich mehrere Dosen bis zu 300 mg. Die beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei geringeren Dosen, aber die Inzidenzen und Schweregrade waren höher.

In Fällen von Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dialyse die Clearance beschleunigt, da Avanafil fest an Plasmaproteine gebunden ist und nicht über den Urin ausgeschieden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei erektiler Dysfunktion.
ATC-Code: G04BE10

Wirkmechanismus
Avanafil ist ein höchst selektiver und wirksamer reversibler Inhibitor der Zyklo-Guanosinmonophosphat(cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase 5. Sobald die sexuelle Stimulation zu einer lokalen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) führt, bewirkt Avanafil eine Hemmung der PDE5 und damit eine erhöhte Konzentration von cGMP im Schwellkörper des Penis. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und einem Bluteinstrom in das Penisgewebe, wodurch es zur Erektion kommt. Avanafil hat bei fehlender sexueller Stimulation keine Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen
In-vitro-Studien haben ergeben, dass Avanafil höchst selektiv für die PDE5 ist. Seine Wirkung auf die PDE5 ist stärker als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 100-fach gegenüber PDE6; > 1.000-fach gegenüber PDE4, PDE8 und PDE10; > 5.000-fach gegenüber PDE2 und PDE7; > 10.000-fach gegenüber PDE1, PDE3, PDE9 und PDE11). Avanafil ist > 100-fach wirksamer gegenüber der PDE5 als der PDE6, die in der Retina vorkommt und dort für die Phototransduktion verantwortlich ist. Die um den Faktor von etwa 20.000 höhere Selektivität für die PDE5 im Vergleich zur PDE3 ist wichtig, da die PDE3, ein in Herz- und Blutgefäßen vorkommendes Enzym, an der Kontrolle der Herzkontraktilität beteiligt ist.

Bei einer Penis-Plethysmographie-Untersuchung (RigiScan) führte Avanafil in einer Dosierung von 200 mg bei einigen Männern bereits 20 Minuten nach der Anwendung zu Erektionen, die als

hinreichend für eine Penetration (60 % Rigidität laut RigiScan-Messung) angesehen werden, und die Gesamtreaktion dieser Probanden auf Avanafil war im Vergleich zum Placebo im Zeitraum von 20 bis 40 Minuten statistisch signifikant.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien wurde die Wirkung von Avanafil bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) untersucht. Festgestellt werden sollte die Fähigkeit dieser Männer, (mit Avanafil) eine für eine befriedigende sexuelle Aktivität ausreichende Erektion aufzubauen und aufrechtzuerhalten. Die Wirkung von Avanafil wurde über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten in 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppen-Studien bewertet, durchgeführt an der allgemeinen Population mit ED, an Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 plus ED sowie an Patienten mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie. Die vierte Studie untersuchte den Wirkeintritt von Avanafil in zwei Dosierungen (100 mg und 200 mg) bezüglich des Anteils an Versuchen pro Patient, die zu einer befriedigenden Durchführung von Geschlechtsverkehr führten. Insgesamt erhielten 1.774 Patienten Avanafil, das je nach Bedarf in Dosierungen von 50 mg (eine Studie), 100 mg bzw. 200 mg (vier Studien) eingenommen wurde. Die Patienten wurden angehalten, eine Dosis der Studienmedikation etwa 30 Minuten vor Beginn der sexuellen Aktivität einzunehmen. In der vierten Studie wurden die Patienten ermutigt, ca. 15 Minuten nach der Dosiseinnahme Geschlechtsverkehr zu versuchen, um den Eintritt der erektogenen Wirkung von Avanafil in Dosen von 100 mg und 200 mg, eingenommen bei Bedarf, zu untersuchen.

Außerdem wurde eine Untergruppe von Patienten in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen, in der 493 Patienten Avanafil mindestens 6 Monate lang und 153 Patienten mindestens 12 Monate lang einnahmen. Zu Beginn wurde die Dosierung auf 100 mg Avanafil festgelegt; die Patienten konnten dann zu jedem Zeitpunkt der Studie, je nach ihrem individuellen Ansprechen auf die Behandlung, die Dosis auf 200 mg erhöhen oder auf 50 mg reduzieren.

In allen Studien wurden bei allen drei Avanafil-Dosierungen in allen primären Wirksamkeitsmessungen statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Placebo beobachtet. Diese Unterschiede blieben bei Langzeitbehandlung erhalten (gemäß Studien an der allgemeinen Population mit ED, an Diabetikern mit ED und an Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie sowie der offenen Verlängerungsstudie).

In der Gruppe der allgemeinen Population mit ED betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 47 %, 58 % bzw. 59 % im Vergleich zu etwa 28 % bei Placebo-Einnahme.

Bei Männern mit Diabetes mellitus entweder vom Typ 1 oder Typ 2 betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 34 % bzw. 40 % im Vergleich zu etwa 21 % bei der Placebo-Gruppe.

Bei Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 23 % bzw. 26 % im Vergleich zu etwa 9 % bei der Placebo-Gruppe.

In der Studie zum Wirkeintritt zeigte Avanafil eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Wirksamkeitsparameters (durchschnittlicher Anteil erfolgreicher Geschlechtsverkehrversuche pro Patient in Abhängigkeit von der Zeit nach Dosiseinnahme, gemäß dem Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) im Vergleich zu Placebo. Avanafil führte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr etwa 15 Minuten nach Einnahme in 24,71 % der Versuche in der 100-mg-Dosierung sowie in 28,18 % in der 200-mg-Dosierung im Vergleich zu 13,78 % unter Placebo.

Bei allen Avanafil-Zulassungsstudien war der Prozentsatz an erfolgreichen Geschlechtsverkehrversuchen bei allen Avanafil-Dosierungen signifikant höher als bei Placebo-Gabe, und zwar zu allen nach der Dosisanwendung untersuchten Zeitintervallen.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spedra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien zu erektiler Dysfunktion in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Avanafil wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert; die mittlere T_{max} beträgt 30 bis 45 Minuten. Die Pharmakokinetik ist über den empfohlenen Dosisbereich proportional zur Dosis. Die Elimination von Avanafil findet vorwiegend über den Lebermetabolismus statt (hauptsächlich CYP3A4). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir) ist mit einer erhöhten Plasmaexposition von Avanafil assoziiert (siehe Abschnitt 4.5). Avanafil hat eine terminale Halbwertszeit von etwa 6-17 Stunden.

Resorption
Avanafil wird rasch resorbiert. Die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 0,5 bis 0,75 Stunden nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Wird Avanafil gemeinsam mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen, verringert sich die Resorptionsrate mit einer mittleren T_{max}-Verzögerung von 1,25 Stunden und einer mittleren C_{max}-Abnahme von 39 % (200 mg). Es gab keine Auswirkungen auf das Ausmaß der Exposition (AUC). Die klinische Bedeutung dieser geringen Änderungen in der C_{max} von Avanafil wird als minimal angesehen.

Verteilung
Avanafil ist zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs, dem Alter sowie der Nieren- und Leberfunktion. Es wurde keine Anreicherung von Avanafil im Plasma nachgewiesen, wenn das Arzneimittel über einen Zeitraum von 7 Tagen in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich eingenommen wurde. Messungen von Avanafil im Samen gesunder Probanden, die 45 bis 90 Minuten nach Anwendung des Mittels durchgeführt wurden, ergaben, dass weniger als 0,0002 % der angewendeten Menge im Samen von Patienten erscheinen dürften.

Biotransformation
Avanafil wird vorwiegend durch die Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) in den Lebermikrosomen metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen der wichtigsten zirkulierenden Metaboliten M4 und M16 betragen etwa 23 % und 29 % der Ausgangssubstanz. Der Metabolit M4 zeigt ein Phosphodiesterase-Selektivitätsprofil, das dem von Avanafil ähnlich ist, und *in vitro* ein PDE5-Hemmpotenzial, das 18 % des Avanafil-Wertes beträgt. Demzufolge macht M4 etwa 4 % der pharmakologischen Gesamtaktivität aus. Der Metabolit M16 ist gegenüber der PDE5 inaktiv.

Elimination
Avanafil wird bei Menschen intensiv metabolisiert. Nach oraler Anwendung wird Avanafil vorwiegend in Form von Metaboliten über den Stuhl ausgeschieden (etwa 63 % der angewendeten oralen Dosis) und in geringerem Ausmaß über den Urin (etwa 21 % der angewendeten oralen Dosis).

Andere besondere Personengruppen
Ältere Männer
Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) zeigten eine mit der bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre) vergleichbare Exposition. Die Daten zu Probanden im Alter von 70 Jahren und älter sind jedoch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) bzw. moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil nicht verändert. Für Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer terminalen Niereninsuffizienz mit Hämodialyse sind keine Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung
Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) zeigten bei Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil eine zu Probanden mit normaler Leberfunktion vergleichbare Exposition.

4 Stunden nach der Gabe von 200 mg Avanafil war die Exposition von Probanden mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die maximale Konzentration und Exposition war ähnlich der, die beobachtet wurde, wenn Probanden mit normaler Leberfunktion eine wirksame Dosis von 100 mg Avanafil erhalten hatten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie an Ratten zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung traten bei einer Dosierung von 1.000 mg/kg/Tag, die bei den behandelten männlichen und weiblichen Tieren zu einer parenteralen Toxizität führte, eine Abnahme in der Fertilität und Spermienbeweglichkeit auf, ein veränderter Östruszyklus (Reproduktionszyklus) und ein erhöhter Prozentsatz an anormalen Spermien. Bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (bei männlichen Ratten 9-fache humane Exposition basierend auf ungebundener AUC bei einer Dosis von 200 mg) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Spermienparameter beobachtet. Es gab keine behandlungsbedingten Hodenbefunde bei Mäusen oder Ratten, die 2 Jahre lang mit Dosen von bis zu 600 oder 1.000 mg/kg/Tag behandelt wurden, und keine Hodenbefunde bei Hunden, denen 9 Monate lang Avanafil gegeben wurde, und zwar in Expositionen, die 110-fach höher lagen als die empfohlene Maximaldosis bei Menschen (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

Bei schwangeren Ratten zeigten sich bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 15-fache Menge der MRHD auf einer mg/m^2-Basis bei einem Proband mit einem Gewicht von 60 kg) keine Hinweise auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer für die Mutter toxischen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag (etwa die 49-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) war das Körpergewicht des Föten zwar vermindert, Anzeichen für Teratogenität traten aber nicht auf. Bei schwangeren Kaninchen wurde bei Dosen bis zu 240 mg/kg/Tag (etwa die 23-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) keine Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität beobachtet. In der Kaninchenstudie wurde bei einer Dosis von 240 mg/kg/Tag eine mütterliche Toxizität beobachtet.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten zeigten die Jungen bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und höher (etwa die 15-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) ein dauerhaft verringertes Körpergewicht und bei 600 mg/kg/Tag (etwa die 29-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) eine verzögerte sexuelle Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Fumarsäure
Hyprolose
Niedrigsubstituierte Hyprolose
Calciumcarbonat
Magnesiumstearat
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminiumblisterpackung in Kartons zu 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/841/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 100 mg Avanafil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Hellgelbe ovale Tabletten mit der Einprägung „100“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Für die Wirksamkeit von Spedra ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg und wird bei Bedarf etwa 15 bis 30 Minuten vor der sexuellen Aktivität eingenommen (siehe Abschnitt 5.1). Je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf maximal 200 mg erhöht oder auf 50 mg reduziert werden. Die empfohlene maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich. Für das Ansprechen auf die Behandlung ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Besondere Personengruppen

Ältere Männer (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für ältere Patienten ab einem Alter von 70 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, aber < 80 ml/min), die an Phase-III-Studien teilnahmen, zeigte sich eine Verringerung der Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A oder B) sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis eingeleitet werden; anschließend kann die Dosis in dem Maß, wie der Patient dies verträgt, erhöht werden.

Anwendung bei Männern mit Diabetes
Bei Diabetikern sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt in der Indikation erektile Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von Spedra bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung bei Patienten, die weitere Arzneimittel einnehmen

Anwendung gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil) behandelt werden, sollte die empfohlene Avanafil-Maximaldosis von 100 mg nicht überschritten werden und zwischen den einzelnen Einnahmen ein zeitlicher Abstand von mindestens 48 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Wenn Spedra zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann die Wirkung im Vergleich zum nüchternen Zustand verzögert eintreten (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die irgendeine Form organischer Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Ärzte sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen vor der Verschreibung von Spedra das mögliche kardiale Risiko bei der sexuellen Aktivität berücksichtigen.

Die Anwendung von Avanafil ist kontraindiziert bei

- Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben,
- Patienten mit anhaltender Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) oder Hypertonie (Blutdruck > 170/100 mmHg),
- Patienten mit instabiler Angina, Angina während des Geschlechtsverkehrs oder mit kongestivem Herzversagen (Stauungsinsuffizienz) im Stadium 2 oder höher, klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA),
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C),
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min).
- Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) unter dem Verlust des Sehvermögens auf einem Auge leiden, unabhängig davon, ob

diese Episode in Zusammenhang mit einer vorherigen Exposition gegenüber eines PDE5-Inhibitors steht oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

- Patienten mit bekannten erblichen degenerativen Netzhauterkrankungen,

- Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine pharmakologische Behandlung in Betracht gezogen wird, sollten zunächst eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um die erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und die möglichen zugrunde liegenden Ursachen zu ermitteln.

Kardiovaskulärer Status
Vor Beginn irgendeiner Behandlung zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status seines Patienten prüfen, da sexuelle Aktivität mit einem gewissen Risiko für das Herz verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3). Avanafil hat gefäßerweiternde (vasodilatorische) Eigenschaften, die zu einem vorübergehenden leichten Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.5) und demzufolge die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose, können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich PDE5-Inhibitoren, empfindlich reagieren.

Priapismus
Patienten, deren Erektion 4 Stunden oder länger andauert (Priapismus), sollten angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen. Falls der Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann dies zur Schädigung des Penisgewebes und zu dauerhaftem Potenzverlust führen. Avanafil sollte bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (beispielsweise Angulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie-Krankheit) sowie bei Patienten mit Krankheiten, die sie für Priapismus prädestinieren (wie z. B. Sichelzellanämie, Multiples Myelom oder Leukämie), mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörungen
Im Zusammenhang mit der Einnahme anderer PDE5-Inhibitoren wurde von Sehstörungen und Fällen von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) berichtet. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er im Falle plötzlicher Auswirkungen auf das Sehvermögen die Einnahme von Spedra abbrechen und umgehend einen Arzt aufsuchen sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkung auf die Blutung
In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Blutplättchen (Thrombozyten) weisen darauf hin, dass PDE5-Inhibitoren selbst keine Wirkung auf die Aggregation von Thrombozyten haben, bei supratherapeutischen Dosen jedoch die aggregationshemmende Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Natriumnitroprussid verstärken. Bei Menschen scheinen PDE5-Inhibitoren allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure keine Auswirkung auf die Blutungszeit zu haben.

Es gibt keine Sicherheitsinformationen zur Anwendung von Avanafil bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder akutem Magengeschwür. Deshalb sollte Avanafil von solchen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Vermindertes Hörvermögen oder plötzlicher Verlust des Hörvermögens
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer plötzlichen Abnahme oder dem Verlust des Hörvermögens die Einnahme von PDE5-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, abzubrechen und umgehend einen Arzt aufzusuchen. Diese Ereignisse, die in Begleitung von Tinnitus und Schwindelgefühl auftreten können, wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Inhibitoren beobachtet. Es ist nicht möglich, festzustellen, ob diese Ereignisse direkt mit der Anwendung von PDE5-Inhibitoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Anwendung gemeinsam mit Alphablockern
Die gleichzeitige Anwendung von Alphablockern und Avanafil kann aufgrund der sich addierenden gefäßerweiternden Wirkungen bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Folgendes sollte berücksichtigt werden:

- Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, sollten vor Beginn der Behandlung mit Spedra stabil eingestellt sein. Patienten, die bei der alleinigen Behandlung mit Alphablockern eine hämodynamische Instabilität zeigen, haben bei gleichzeitiger Einnahme von Avanafil ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypotonie.
- Bei den Patienten, die in Bezug auf ihre Behandlung mit Alphablockern stabil eingestellt sind, sollte die Avanafil-Einnahme mit der niedrigsten Dosis von 50 mg begonnen werden.
- Bei den Patienten, die bereits die optimierte Spedra-Dosis einnehmen, sollte die Therapie mit Alphablockern mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Eine schrittweise Steigerung der Alphablocker-Dosis kann bei (gleichzeitiger) Einnahme von Avanafil mit einer weiteren Senkung des Blutdrucks einhergehen.
- Die Sicherheit der gleichzeitigen Einnahme von Avanafil und Alphablockern kann durch weitere Variablen beeinflusst werden, u. a. einen Volumenmangel im Gefäßsystem (intravaskuläre Volumendepletion) und andere blutdrucksenkende Arzneimittel.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol oder Ritonavir, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung anderer Therapien gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Spedra mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Therapien gegen erektile Dysfunktion sind nicht untersucht worden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, Spedra nicht in Kombination mit solchen Arzneimitteln anzuwenden.

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol
Der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil kann die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer symptomatischen Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil die Wahrscheinlichkeit von Hypotonie, Schwindelgefühlen oder Synkopen erhöhen kann. Ärzte sollten die Patienten auch dahin gehend beraten, welche Maßnahmen im Fall einer orthostatischen Hypotonie zu ergreifen sind.

Nicht untersuchte Personengruppen
Avanafil wurde weder bei Patienten bewertet, deren erektile Dysfunktion auf eine Rückenmarksverletzung oder andere neurologische Erkrankungen zurückzuführen ist, noch bei Probanden mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Avanafil
Nitrate
Avanafil verstärkt bei gesunden Probanden nachweislich die hypotonischen Wirkungen von Nitraten im Vergleich zu einem Placebo. Dies wird auf die gemeinsame Wirkung von Nitraten und Avanafil auf den NO/cGMP-Reaktionsweg zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Avanafil bei Patienten, die in irgendeiner Form organische Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) zu sich nehmen, kontraindiziert. Wird bei einem Patienten, der innerhalb der letzten 12 Stunden Avanafil eingenommen hat, aufgrund einer lebensbedrohlichen Situation eine Nitrat-Gabe als medizinisch notwendig erachtet, besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines signifikanten und möglicherweise gefährlichen Blutdruckabfalls. Unter solchen Umständen darf Nitrat nur unter strenger ärztlicher Aufsicht und entsprechender hämodynamischer Kontrolle gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die den systemischen Blutdruck senken
Da Avanafil gefäßerweiternd wirkt, kann es den systemischen Blutdruck senken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Spedra mit einem weiteren Arzneimittel, das ebenfalls den systemischen Blutdruck senkt, können die additiven Effekte zu einer symptomatischen Hypotonie (z. B. Schwindelgefühl, Benommenheit, Synkope oder Präsynkope) führen. In klinischen Phase-III-Studien traten keine Ereignisse von „Hypotonie“ auf, aber es wurden gelegentliche Vorfälle von „Schwindelgefühlen“ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien zu Avanafil wurde ein „Synkope“-Vorfall bei Placebo-Gabe und ein Vorfall bei Anwendung von 100 mg Avanafil beobachtet.

Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose) und solche mit einer stark beeinträchtigten autonomen Kontrolle des Blutdrucks können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich Avanafil, extrem empfindlich reagieren.

Alphablocker
Hämodynamische Wechselwirkungen mit Doxazosin und Tamsulosin wurden bei gesunden Probanden in einer zweiphasigen Crossover-Studie untersucht. Bei Patienten, die unter Doxazosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 2,5 mmHg bzw. 6,0 mmHg. Insgesamt zeigten 7 von 24 Probanden nach Avanafil-Gabe Werte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die unter Tamsulosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 3,6 mmHg bzw. 3,1 mmHg und 5 von 24 Probanden zeigten nach Avanafil-Gabe Blutdruckwerte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4). Bei keiner der beiden Probanden-Kohorten wurde von einer Synkope oder anderen mit einer Blutdrucksenkung in Zusammenhang stehenden schweren unerwünschten Ereignissen berichtet.

Weitere blutdrucksenkende Mittel außer Alphablockern
Es wurde eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Avanafil auf die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkungen ausgewählter blutdrucksenkender Arzneimittel (Amlodipin und Enalapril) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten für Enalapril eine mittlere Maximalabnahme des Blutdrucks im Liegen von 2/3 mmHg im Vergleich zu einem Placebo und für Amlodipin von 1/-1 mmHg, wenn gleichzeitig Avanafil angewendet wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks im Liegen gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich nur bei Enalapril und Avanafil; er kehrte aber 4 Stunden nach der Avanafil-Gabe auf den Ausgangswert zurück. In beiden Kohorten litt jeweils ein Proband unter einem Blutdruckabfall ohne Hypotonie-Symptome, der sich innerhalb von einer Stunde nach Beginn wieder normalisierte. Avanafil hatte zwar keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amlodipin, aber Amlodipin erhöhte die maximale und Gesamtexposition von Avanafil um 28 % bzw. 60 %.

Alkohol
Alkoholkonsum in Kombination mit Avanafil kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen. In einer dreiarmigen Einzeldosis-Crossover-Studie, bei der gesunde Probanden bewertet wurden, war die mittlere Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks nach gleichzeitiger Gabe von Avanafil und Alkohol signifikant höher als nach Gabe von Avanafil allein (3,2 mmHg) oder Alkohol allein (5,0 mmHg) (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Behandlungen gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Avanafil gleichzeitig mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungen gegen erektile Dysfunktion wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Substanzen auf Avanafil
Avanafil ist ein Substrat der CYP3A4 und wird hauptsächlich von diesem Enzym metabolisiert. Studien haben ergeben, dass Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen, die Avanafil-Exposition steigern können (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren
Ketoconazol (400 mg täglich), ein selektiver und hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) entsprechend dem Faktor 3 bzw. 14 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Ritonavir (600 mg, zweimal täglich), ein hochwirksamer CYP3A4-Inhibitor, der auch CYP2C9 hemmt, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) etwa um den Faktor 2 bzw. 13 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Von anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir und Telithromycin) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich ist die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und starken CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3. und 4.4).

Erythromycin (500 mg, zweimal täglich), ein moderater CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei einer Einzelgabe von 200 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) um etwa den Faktor 2 bzw. 3 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 8 Stunden. Von anderen moderat wirkenden CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich beträgt die empfohlene Maximaldosis an Avanafil 100 mg und sollte von Patienten, die gleichzeitig moderat wirkende CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, maximal einmal alle 48 Stunden genommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl keine spezifischen Wechselwirkungen untersucht wurden, werden andere CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Grapefruitsaft, wahrscheinlich die Avanafil-Exposition erhöhen. Den Patienten sollte geraten werden, innerhalb von 24 Stunden vor der Einnahme von Avanafil keinen Grapefruitsaft zu trinken.

CYP3A4-Substrate
Amlodipin (5 mg täglich) erhöhte bei einer Avanafil-Einzeldosis von 200 mg die C_{max} und AUC um etwa 28 % bzw. 60 %. Diese Expositionsänderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Eine Avanafil-Einzeldosis hatte keine Auswirkungen auf die Amlodipin-Plasmaspiegel.

Spezifische Wechselwirkungen zwischen Avanafil und Rivaroxaban oder Apixaban (beides CYP3A4-Substrate) wurden zwar nicht untersucht, sind jedoch auch nicht zu erwarten.

Cytochrom-P450-Induktoren
Die potenzielle Wirkung von CYP-Induktoren, insbesondere Induktoren von CYP3A4 (z. B. Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Rifampicin) auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Avanafil wurde nicht evaluiert. Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und einem CYP-Induktor wird nicht empfohlen, da dies die Wirksamkeit von Avanafil herabsetzen kann.

Wirkungen von Avanafil auf andere Arzneimittel
Cytochrom-P450-Inhibition
Bei *In-vitro-S*tudien an humanen Lebermikrosomen zeigte Avanafil ein vernachlässigbares Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP1A1/2, 2A6, 2B6 und 2E1. Des Weiteren zeigten auch die Metaboliten von Avanafil (M4, M16 und M27) nur eine minimale Hemmung von CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Auf Grundlage dieser Daten ist nicht zu erwarten, dass Avanafil eine signifikante Wirkung auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel durch diese Enzyme hat.

Da die *In-vitro*-Daten mögliche Wechselwirkungen von Avanafil mit CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 und 3A4 nahelegten, wurden weitere klinische Studien mit Omeprazol, Rosiglitazon bzw. Desipramin

durchgeführt, wobei sich jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit CYP 2C19, 2C8/9 und 2D6 zeigten.

Cytochrom-P450-Induktion
Die potenzielle Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 durch Avanafil wurde anhand von primären humanen Hepatozyten *in vitro* untersucht, wobei sich jedoch bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Wechselwirkungen zeigten.

Transporter
In-vitro-Studien ergaben, dass Avanafil bei Konzentrationen, die unter den für den Darm berechneten Konzentrationen liegen, nur ein geringes Potenzial zeigt, als P-gp-Substrat oder, wenn Digoxin das Substrat ist, als P-gp-Inhibitor zu wirken. Ob Avanafil den P-gp-vermittelten Transport anderer Arzneimittel stören kann, ist nicht bekannt.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten könnte Avanafil in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von BCRP sein. Avanafil ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 und BSEP.

Der Einfluss von Avanafil auf andere Transporter ist unbekannt.

Riociguat
Präklinische Studien zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte Riociguat eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von PDE5-Inhibitoren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5-Inhibitoren einschließlich Avanafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Spedra ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil bei Schwangeren. Tierstudien weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf eine Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil während der Stillzeit.

Fertilität
Bei gesunden Probanden wurden nach einer einmaligen oralen Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien beobachtet.

Zurzeit liegen keine Daten zur Spermatogenese bei gesunden erwachsenen Männern und erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da in klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Avanafil von Schwindelgefühlen und Sehstörungen berichtet wurde, sollten die Patienten vor dem Fahren oder Bedienen von Maschinen wissen, wie sie auf die Einnahme von Spedra reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Spedra basiert auf den Daten von 2.436 Probanden, die während des klinischen Entwicklungsprogramms Avanafil einnahmen. Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Nasenverstopfung, Sinussekretstauung (Verstopfung der Nebenhöhlen) und Rückenschmerzen. Unerwünschte Ereignisse insgesamt und Nebenwirkungen unter Behandlung mit Avanafil traten häufiger bei Probanden mit einem BMI (Body Mass Index) < 25 (normalgewichtige Probanden) auf.

Bei der klinischen Langzeitstudie nahm der Prozentsatz der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, mit zunehmender Länge der Exposition ab.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Tabelle sind die in placebokontrollierten klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen gemäß der einheitlichen Terminologie des MedDRA gelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppierungen sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt.

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Influenza Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems			Saisonale Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gicht
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit Vorzeitiger Samenerguss Affektstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Nebenhöhlenschmerzen	Psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen		Palpitationen	Angina pectoris Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hitzewallungen	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Sinussekretstauung Belastungsdyspnö	Rhinorrhö Verstopfung der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Übelkeit Erbrechen Magenbeschwerden	Mundtrockenheit Gastritis Bauchschmerzen Diarrhö

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen Muskelverspannungen	Flankenschmerz Myalgie Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Penisstörungen Spontane Erektion Juckreiz im Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie Brustschmerzen Grippeähnliche Symptome Peripheres Ödem
Untersuchungen		Erhöhung der Leberenzyme Abnormes Elektrokardiogramm Erhöhte Herzfrequenz	Hypertonie Blut im Urin Herzgeräusche Erhöhtes prostataspezifisches Antigen Gewichtszunahme Erhöhung des Bilirubins im Blut Erhöhtes Kreatinin im Blut Erhöhte Körpertemperatur

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, die mit anderen PDE5-Inhibitoren beobachtet wurden</u>
Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) und plötzlichen Hörverlusts berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde in Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Priapismus-Fällen berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und in klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen von Hämaturie, Hämatospermie und Penisblutung berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen über Fälle von Hypotonie berichtet. Im Rahmen von klinischen Studien mit Avanafil wurde über

Schwindelgefühle berichtet, ein Symptom, das häufig durch niedrigen Blutdruck verursacht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Avanafil gegeben und Patienten täglich mehrere Dosen bis zu 300 mg. Die beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei geringeren Dosen, aber die Inzidenzen und Schweregrade waren höher.

In Fällen von Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dialyse die Clearance beschleunigt, da Avanafil fest an Plasmaproteine gebunden ist und nicht über den Urin ausgeschieden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei erektiler Dysfunktion.
ATC-Code: G04BE10

Wirkmechanismus
Avanafil ist ein höchst selektiver und wirksamer reversibler Inhibitor der Zyklo-Guanosinmonophosphat(cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase 5. Sobald die sexuelle Stimulation zu einer lokalen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) führt, bewirkt Avanafil eine Hemmung der PDE5 und damit eine erhöhte Konzentration von cGMP im Schwellkörper des Penis. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und einem Bluteinstrom in das Penisgewebe, wodurch es zur Erektion kommt. Avanafil hat bei fehlender sexueller Stimulation keine Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen
In-vitro-Studien haben ergeben, dass Avanafil höchst selektiv für die PDE5 ist. Seine Wirkung auf die PDE5 ist stärker als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 100-fach gegenüber PDE6; > 1.000-fach gegenüber PDE4, PDE8 und PDE10; > 5.000-fach gegenüber PDE2 und PDE7; > 10.000-fach gegenüber PDE1, PDE3, PDE9 und PDE11). Avanafil ist > 100-fach wirksamer gegenüber der PDE5 als der PDE6, die in der Retina vorkommt und dort für die Phototransduktion verantwortlich ist. Die um den Faktor von etwa 20.000 höhere Selektivität für die PDE5 im Vergleich zur PDE3 ist wichtig, da die PDE3, ein in Herz- und Blutgefäßen vorkommendes Enzym, an der Kontrolle der Herzkontraktilität beteiligt ist.

Bei einer Penis-Plethysmographie-Untersuchung (RigiScan) führte Avanafil in einer Dosierung von 200 mg bei einigen Männern bereits 20 Minuten nach der Anwendung zu Erektionen, die als hinreichend für eine Penetration (60 % Rigidität laut RigiScan-Messung) angesehen werden, und die Gesamtreaktion dieser Probanden auf Avanafil war im Vergleich zum Placebo im Zeitraum von 20 bis 40 Minuten statistisch signifikant.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien wurde die Wirkung von Avanafil bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) untersucht. Festgestellt werden sollte die Fähigkeit dieser Männer, (mit Avanafil) eine für eine befriedigende sexuelle Aktivität ausreichende Erektion aufzubauen und aufrechtzuerhalten. Die Wirkung von Avanafil wurde über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten in 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppen-Studien bewertet, durchgeführt an der

allgemeinen Population mit ED, an Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 plus ED sowie an Patienten mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie. Die vierte Studie untersuchte den Wirkeintritt von Avanafil in zwei Dosierungen (100 mg und 200 mg) bezüglich des Anteils an Versuchen pro Patient, die zu einer befriedigenden Durchführung von Geschlechtsverkehr führten. Insgesamt erhielten 1.774 Patienten Avanafil, das je nach Bedarf in Dosierungen von 50 mg (eine Studie), 100 mg bzw. 200 mg (vier Studien) eingenommen wurde. Die Patienten wurden angehalten, eine Dosis der Studienmedikation etwa 30 Minuten vor Beginn der sexuellen Aktivität einzunehmen. In der vierten Studie wurden die Patienten ermutigt, ca. 15 Minuten nach der Dosiseinnahme Geschlechtsverkehr zu versuchen, um den Eintritt der erektogenen Wirkung von Avanafil in Dosen von 100 mg und 200 mg, eingenommen bei Bedarf, zu untersuchen.

Außerdem wurde eine Untergruppe von Patienten in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen, in der 493 Patienten Avanafil mindestens 6 Monate lang und 153 Patienten mindestens 12 Monate lang einnahmen. Zu Beginn wurde die Dosierung auf 100 mg Avanafil festgelegt; die Patienten konnten dann zu jedem Zeitpunkt der Studie, je nach ihrem individuellen Ansprechen auf die Behandlung, die Dosis auf 200 mg erhöhen oder auf 50 mg reduzieren.

In allen Studien wurden bei allen drei Avanafil-Dosierungen in allen primären Wirksamkeitsmessungen statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Placebo beobachtet. Diese Unterschiede blieben bei Langzeitbehandlung erhalten (gemäß Studien an der allgemeinen Population mit ED, an Diabetikern mit ED und an Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie sowie der offenen Verlängerungsstudie).

In der Gruppe der allgemeinen Population mit ED betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 47 %, 58 % bzw. 59 % im Vergleich zu etwa 28 % bei Placebo-Einnahme.

Bei Männern mit Diabetes mellitus entweder vom Typ 1 oder Typ 2 betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 34 % bzw. 40 % im Vergleich zu etwa 21 % bei der Placebo-Gruppe.

Bei Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 23 % bzw. 26 % im Vergleich zu etwa 9 % bei der Placebo-Gruppe.

In der Studie zum Wirkeintritt zeigte Avanafil eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Wirksamkeitsparameters (durchschnittlicher Anteil erfolgreicher Geschlechtsverkehrversuche pro Patient in Abhängigkeit von der Zeit nach Dosiseinnahme, gemäß dem Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) im Vergleich zu Placebo. Avanafil führte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr etwa 15 Minuten nach Einnahme in 24,71 % der Versuche in der 100-mg-Dosierung sowie in 28,18 % in der 200-mg-Dosierung im Vergleich zu 13,78 % unter Placebo.

Bei allen Avanafil-Zulassungsstudien war der Prozentsatz an erfolgreichen Geschlechtsverkehrversuchen bei allen Avanafil-Dosierungen signifikant höher als bei Placebo-Gabe, und zwar zu allen nach der Dosisanwendung untersuchten Zeitintervallen.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spedra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien zu erektiler Dysfunktion in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Avanafil wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert; die mittlere T_{max} beträgt 30 bis 45 Minuten. Die Pharmakokinetik ist über den empfohlenen Dosisbereich proportional zur Dosis. Die Elimination

von Avanafil findet vorwiegend über den Lebermetabolismus statt (hauptsächlich CYP3A4). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir) ist mit einer erhöhten Plasmaexposition von Avanafil assoziiert (siehe Abschnitt 4.5). Avanafil hat eine terminale Halbwertszeit von etwa 6-17 Stunden.

Resorption
Avanafil wird rasch resorbiert. Die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 0,5 bis 0,75 Stunden nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Wird Avanafil gemeinsam mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen, verringert sich die Resorptionsrate mit einer mittleren T_{max}-Verzögerung von 1,25 Stunden und einer mittleren C_{max}-Abnahme von 39 % (200 mg). Es gab keine Auswirkungen auf das Ausmaß der Exposition (AUC). Die klinische Bedeutung dieser geringen Änderungen in der C_{max} von Avanafil wird als minimal angesehen.

Verteilung
Avanafil ist zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs, dem Alter sowie der Nieren- und Leberfunktion. Es wurde keine Anreicherung von Avanafil im Plasma nachgewiesen, wenn das Arzneimittel über einen Zeitraum von 7 Tagen in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich eingenommen wurde. Messungen von Avanafil im Samen gesunder Probanden, die 45 bis 90 Minuten nach Anwendung des Mittels durchgeführt wurden, ergaben, dass weniger als 0,0002 % der angewendeten Menge im Samen von Patienten erscheinen dürften.

Biotransformation
Avanafil wird vorwiegend durch die Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) in den Lebermikrosomen metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen der wichtigsten zirkulierenden Metaboliten M4 und M16 betragen etwa 23 % und 29 % der Ausgangssubstanz. Der Metabolit M4 zeigt ein Phosphodiesterase-Selektivitätsprofil, das dem von Avanafil ähnlich ist, und *in vitro* ein PDE5-Hemmpotenzial, das 18 % des Avanafil-Wertes beträgt. Demzufolge macht M4 etwa 4 % der pharmakologischen Gesamtaktivität aus. Der Metabolit M16 ist gegenüber der PDE5 inaktiv.

Elimination
Avanafil wird bei Menschen intensiv metabolisiert. Nach oraler Anwendung wird Avanafil vorwiegend in Form von Metaboliten über den Stuhl ausgeschieden (etwa 63 % der angewendeten oralen Dosis) und in geringerem Ausmaß über den Urin (etwa 21 % der angewendeten oralen Dosis).

Andere besondere Personengruppen
Ältere Männer
Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) zeigten eine mit der bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre) vergleichbare Exposition. Die Daten zu Probanden im Alter von 70 Jahren und älter sind jedoch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) bzw. moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil nicht verändert. Für Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer terminalen Niereninsuffizienz mit Hämodialyse sind keine Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung
Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) zeigten bei Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil eine zu Probanden mit normaler Leberfunktion vergleichbare Exposition.

4 Stunden nach der Gabe von 200 mg Avanafil war die Exposition von Probanden mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die maximale Konzentration und Exposition war ähnlich der, die beobachtet wurde, wenn Probanden mit normaler Leberfunktion eine wirksame Dosis von 100 mg Avanafil erhalten hatten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie an Ratten zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung traten bei einer Dosierung von 1.000 mg/kg/Tag, die bei den behandelten männlichen und weiblichen Tieren zu einer parenteralen Toxizität führte, eine Abnahme in der Fertilität und Spermienbeweglichkeit auf, ein veränderter Östruszyklus (Reproduktionszyklus) und ein erhöhter Prozentsatz an anormalen Spermien. Bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (bei männlichen Ratten 9-fache humane Exposition basierend auf ungebundener AUC bei einer Dosis von 200 mg) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Spermienparameter beobachtet. Es gab keine behandlungsbedingten Hodenbefunde bei Mäusen oder Ratten, die 2 Jahre lang mit Dosen von bis zu 600 oder 1.000 mg/kg/Tag behandelt wurden, und keine Hodenbefunde bei Hunden, denen 9 Monate lang Avanafil gegeben wurde, und zwar in Expositionen, die 110-fach höher lagen als die empfohlene Maximaldosis bei Menschen (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

Bei schwangeren Ratten zeigten sich bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 15-fache Menge der MRHD auf einer mg/m^2-Basis bei einem Proband mit einem Gewicht von 60 kg) keine Hinweise auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer für die Mutter toxischen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag (etwa die 49-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) war das Körpergewicht des Föten zwar vermindert, Anzeichen für Teratogenität traten aber nicht auf. Bei schwangeren Kaninchen wurde bei Dosen bis zu 240 mg/kg/Tag (etwa die 23-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) keine Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität beobachtet. In der Kaninchenstudie wurde bei einer Dosis von 240 mg/kg/Tag eine mütterliche Toxizität beobachtet.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten zeigten die Jungen bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und höher (etwa die 15-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) ein dauerhaft verringertes Körpergewicht und bei 600 mg/kg/Tag (etwa die 29-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) eine verzögerte sexuelle Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Fumarsäure
Hyprolose
Niedrigsubstituierte Hyprolose
Calciumcarbonat
Magnesiumstearat
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminiumblisterpackung in Kartons zu 2, 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/841/004-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Avanafil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.
Hellgelbe ovale Tabletten mit der Einprägung „200“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Für die Wirksamkeit von Spedra ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei erwachsenen Männern
Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg und wird bei Bedarf etwa 15 bis 30 Minuten vor der sexuellen Aktivität eingenommen (siehe Abschnitt 5.1). Je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf maximal 200 mg erhöht oder auf 50 mg reduziert werden. Die empfohlene maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich. Für das Ansprechen auf die Behandlung ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

Besondere Personengruppen

Ältere Männer (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Für ältere Patienten ab einem Alter von 70 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min, aber < 80 ml/min), die an Phase-III-Studien teilnahmen, zeigte sich eine Verringerung der Wirksamkeit im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C) ist Spedra kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A oder B) sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis eingeleitet werden; anschließend kann die Dosis in dem Maß, wie der Patient dies verträgt, erhöht werden.

Anwendung bei Männern mit Diabetes
Bei Diabetikern sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt in der Indikation erektile Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von Spedra bei Kindern und Jugendlichen.

Anwendung bei Patienten, die weitere Arzneimittel einnehmen

Anwendung gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (u. a. Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil) behandelt werden, sollte die empfohlene Avanafil-Maximaldosis von 100 mg nicht überschritten werden und zwischen den einzelnen Einnahmen ein zeitlicher Abstand von mindestens 48 Stunden liegen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Wenn Spedra zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann die Wirkung im Vergleich zum nüchternen Zustand verzögert eintreten (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten, die irgendeine Form organischer Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Ärzte sollten bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Vorerkrankungen vor der Verschreibung von Spedra das mögliche kardiale Risiko bei der sexuellen Aktivität berücksichtigen.

Die Anwendung von Avanafil ist kontraindiziert bei

- Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder eine lebensbedrohliche Arrhythmie erlitten haben,
- Patienten mit anhaltender Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) oder Hypertonie (Blutdruck > 170/100 mmHg),
- Patienten mit instabiler Angina, Angina während des Geschlechtsverkehrs oder mit kongestivem Herzversagen (Stauungsinsuffizienz) im Stadium 2 oder höher, klassifiziert nach der New York Heart Association (NYHA),
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C),
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) unter dem Verlust des Sehvermögens auf einem Auge leiden, unabhängig davon, ob

diese Episode in Zusammenhang mit einer vorherigen Exposition gegenüber eines PDE5-Inhibitors steht oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

- Patienten mit bekannten erblichen degenerativen Netzhauterkrankungen,

- Patienten, die starke CYP3A4-Inhibitoren anwenden (u. a. Ketoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Saquinavir und Telithromycin) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine pharmakologische Behandlung in Betracht gezogen wird, sollten zunächst eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um die erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und die möglichen zugrunde liegenden Ursachen zu ermitteln.

Kardiovaskulärer Status
Vor Beginn irgendeiner Behandlung zur Behebung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status seines Patienten prüfen, da sexuelle Aktivität mit einem gewissen Risiko für das Herz verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3). Avanafil hat gefäßerweiternde (vasodilatorische) Eigenschaften, die zu einem vorübergehenden leichten Abfall des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.5) und demzufolge die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts, z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose, können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich PDE5-Inhibitoren, empfindlich reagieren.

Priapismus
Patienten, deren Erektion 4 Stunden oder länger andauert (Priapismus), sollten angewiesen werden, umgehend einen Arzt aufzusuchen. Falls der Priapismus nicht umgehend behandelt wird, kann dies zur Schädigung des Penisgewebes und zu dauerhaftem Potenzverlust führen. Avanafil sollte bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (beispielsweise Angulation, Schwellkörperfibrose oder Peyronie-Krankheit) sowie bei Patienten mit Krankheiten, die sie für Priapismus prädestinieren (wie z. B. Sichelzellanämie, Multiples Myelom oder Leukämie), mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörungen
Im Zusammenhang mit der Einnahme anderer PDE5-Inhibitoren wurde von Sehstörungen und Fällen von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) berichtet. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass er im Falle plötzlicher Auswirkungen auf das Sehvermögen die Einnahme von Spedra abbrechen und umgehend einen Arzt aufsuchen sollte (siehe Abschnitt 4.3).

Auswirkung auf die Blutung
In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Blutplättchen (Thrombozyten) weisen darauf hin, dass PDE5-Inhibitoren selbst keine Wirkung auf die Aggregation von Thrombozyten haben, bei supratherapeutischen Dosen jedoch die aggregationshemmende Wirkung des Stickstoffmonoxid-Donators Natriumnitroprussid verstärken. Bei Menschen scheinen PDE5-Inhibitoren allein oder in Kombination mit Acetylsalicylsäure keine Auswirkung auf die Blutungszeit zu haben.

Es gibt keine Sicherheitsinformationen zur Anwendung von Avanafil bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder akutem Magengeschwür. Deshalb sollte Avanafil von solchen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Vermindertes Hörvermögen oder plötzlicher Verlust des Hörvermögens
Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer plötzlichen Abnahme oder dem Verlust des Hörvermögens die Einnahme von PDE5-Inhibitoren, einschließlich Avanafil, abzubrechen und umgehend einen Arzt aufzusuchen. Diese Ereignisse, die in Begleitung von Tinnitus und Schwindelgefühl auftreten können, wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Inhibitoren beobachtet. Es ist nicht möglich, festzustellen, ob diese Ereignisse direkt mit der Anwendung von PDE5-Inhibitoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Anwendung gemeinsam mit Alphablockern
Die gleichzeitige Anwendung von Alphablockern und Avanafil kann aufgrund der sich addierenden gefäßerweiternden Wirkungen bei manchen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Folgendes sollte berücksichtigt werden:

- Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, sollten vor Beginn der Behandlung mit Spedra stabil eingestellt sein. Patienten, die bei der alleinigen Behandlung mit Alphablockern eine hämodynamische Instabilität zeigen, haben bei gleichzeitiger Einnahme von Avanafil ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypotonie.
- Bei den Patienten, die in Bezug auf ihre Behandlung mit Alphablockern stabil eingestellt sind, sollte die Avanafil-Einnahme mit der niedrigsten Dosis von 50 mg begonnen werden.
- Bei den Patienten, die bereits die optimierte Spedra-Dosis einnehmen, sollte die Therapie mit Alphablockern mit der niedrigsten Dosis begonnen werden. Eine schrittweise Steigerung der Alphablocker-Dosis kann bei (gleichzeitiger) Einnahme von Avanafil mit einer weiteren Senkung des Blutdrucks einhergehen.
- Die Sicherheit der gleichzeitigen Einnahme von Avanafil und Alphablockern kann durch weitere Variablen beeinflusst werden, u. a. einen Volumenmangel im Gefäßsystem (intravaskuläre Volumendepletion) und andere blutdrucksenkende Arzneimittel.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil mit starken CYP3A4-Inhibitoren, wie Ketoconazol oder Ritonavir, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung anderer Therapien gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Spedra mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Therapien gegen erektile Dysfunktion sind nicht untersucht worden. Die Patienten sollten darüber informiert werden, Spedra nicht in Kombination mit solchen Arzneimitteln anzuwenden.

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol
Der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil kann die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer symptomatischen Hypotonie erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass der Konsum von Alkohol während der Anwendung von Avanafil die Wahrscheinlichkeit von Hypotonie, Schwindelgefühlen oder Synkopen erhöhen kann. Ärzte sollten die Patienten auch dahin gehend beraten, welche Maßnahmen im Fall einer orthostatischen Hypotonie zu ergreifen sind.

Nicht untersuchte Personengruppen
Avanafil wurde weder bei Patienten bewertet, deren erektile Dysfunktion auf eine Rückenmarksverletzung oder andere neurologische Erkrankungen zurückzuführen ist, noch bei Probanden mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit Avanafil
Nitrate
Avanafil verstärkt bei gesunden Probanden nachweislich die hypotonischen Wirkungen von Nitraten im Vergleich zu einem Placebo. Dies wird auf die gemeinsame Wirkung von Nitraten und Avanafil auf den NO/cGMP-Reaktionsweg zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Avanafil bei Patienten, die in irgendeiner Form organische Nitrate oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) zu sich nehmen, kontraindiziert. Wird bei einem Patienten, der innerhalb der letzten 12 Stunden Avanafil eingenommen hat, aufgrund einer lebensbedrohlichen Situation eine Nitrat-Gabe als medizinisch notwendig erachtet, besteht die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines signifikanten und möglicherweise gefährlichen Blutdruckabfalls. Unter solchen Umständen darf Nitrat nur unter strenger ärztlicher Aufsicht und entsprechender hämodynamischer Kontrolle gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die den systemischen Blutdruck senken
Da Avanafil gefäßerweiternd wirkt, kann es den systemischen Blutdruck senken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Spedra mit einem weiteren Arzneimittel, das ebenfalls den systemischen Blutdruck senkt, können die additiven Effekte zu einer symptomatischen Hypotonie (z. B. Schwindelgefühl, Benommenheit, Synkope oder Präsynkope) führen. In klinischen Phase-III-Studien traten keine Ereignisse von „Hypotonie“ auf, aber es wurden gelegentliche Vorfälle von „Schwindelgefühlen“ beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien zu Avanafil wurde ein „Synkope“-Vorfall bei Placebo-Gabe und ein Vorfall bei Anwendung von 100 mg Avanafil beobachtet.

Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. einer Aortenstenose oder einer idiopathischen hypertrophen Subaortenstenose) und solche mit einer stark beeinträchtigten autonomen Kontrolle des Blutdrucks können auf die Wirkung von Vasodilatoren, einschließlich Avanafil, extrem empfindlich reagieren.

Alphablocker
Hämodynamische Wechselwirkungen mit Doxazosin und Tamsulosin wurden bei gesunden Probanden in einer zweiphasigen Crossover-Studie untersucht. Bei Patienten, die unter Doxazosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 2,5 mmHg bzw. 6,0 mmHg. Insgesamt zeigten 7 von 24 Probanden nach Avanafil-Gabe Werte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die unter Tamsulosin-Behandlung stabil waren, betrugen nach Abzug des Placeboeffekts die mittleren Maximalabnahmen des systolischen Blutdrucks im Stehen und Liegen nach Avanafil-Gabe 3,6 mmHg bzw. 3,1 mmHg und 5 von 24 Probanden zeigten nach Avanafil-Gabe Blutdruckwerte oder Abnahmen gegenüber dem Ausgangswert von potenzieller klinischer Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4). Bei keiner der beiden Probanden-Kohorten wurde von einer Synkope oder anderen mit einer Blutdrucksenkung in Zusammenhang stehenden schweren unerwünschten Ereignissen berichtet.

Weitere blutdrucksenkende Mittel außer Alphablockern
Es wurde eine klinische Studie zur Bewertung der Wirkung von Avanafil auf die Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkungen ausgewählter blutdrucksenkender Arzneimittel (Amlodipin und Enalapril) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten für Enalapril eine mittlere Maximalabnahme des Blutdrucks im Liegen von 2/3 mmHg im Vergleich zu einem Placebo und für Amlodipin von 1/-1 mmHg, wenn gleichzeitig Avanafil angewendet wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks im Liegen gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich nur bei Enalapril und Avanafil; er kehrte aber 4 Stunden nach der Avanafil-Gabe auf den Ausgangswert zurück. In beiden Kohorten litt jeweils ein Proband unter einem Blutdruckabfall ohne Hypotonie-Symptome, der sich innerhalb von einer Stunde nach Beginn wieder normalisierte. Avanafil hatte zwar keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amlodipin, aber Amlodipin erhöhte die maximale und Gesamtexposition von Avanafil um 28 % bzw. 60 %.

Alkohol
Alkoholkonsum in Kombination mit Avanafil kann das Potenzial für eine symptomatische Hypotonie erhöhen. In einer dreiarmigen Einzeldosis-Crossover-Studie, bei der gesunde Probanden bewertet wurden, war die mittlere Maximalabnahme des diastolischen Blutdrucks nach gleichzeitiger Gabe von Avanafil und Alkohol signifikant höher als nach Gabe von Avanafil allein (3,2 mmHg) oder Alkohol allein (5,0 mmHg) (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Behandlungen gegen erektile Dysfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung von Avanafil gleichzeitig mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungen gegen erektile Dysfunktion wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Substanzen auf Avanafil
Avanafil ist ein Substrat der CYP3A4 und wird hauptsächlich von diesem Enzym metabolisiert. Studien haben ergeben, dass Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen, die Avanafil-Exposition steigern können (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Inhibitoren
Ketoconazol (400 mg täglich), ein selektiver und hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) entsprechend dem Faktor 3 bzw. 14 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Ritonavir (600 mg, zweimal täglich), ein hochwirksamer CYP3A4-Inhibitor, der auch CYP2C9 hemmt, erhöhte bei einer Einzelgabe von 50 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) etwa um den Faktor 2 bzw. 13 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 9 Stunden. Von anderen starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Saquinavir, Nelfinavir, Indinavir, Atazanavir und Telithromycin) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich ist die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und starken CYP3A4-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3. und 4.4).

Erythromycin (500 mg, zweimal täglich), ein moderater CYP3A4-Inhibitor, erhöhte bei einer Einzelgabe von 200 mg Avanafil die C_{max} und Exposition (AUC) um etwa den Faktor 2 bzw. 3 und verlängerte die Halbwertszeit von Avanafil auf etwa 8 Stunden. Von anderen moderat wirkenden CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil) werden vergleichbare Wirkungen angenommen. Folglich beträgt die empfohlene Maximaldosis an Avanafil 100 mg und sollte von Patienten, die gleichzeitig moderat wirkende CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, maximal einmal alle 48 Stunden genommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Obwohl keine spezifischen Wechselwirkungen untersucht wurden, werden andere CYP3A4-Inhibitoren, einschließlich Grapefruitsaft, wahrscheinlich die Avanafil-Exposition erhöhen. Den Patienten sollte geraten werden, innerhalb von 24 Stunden vor der Einnahme von Avanafil keinen Grapefruitsaft zu trinken.

CYP3A4-Substrate
Amlodipin (5 mg täglich) erhöhte bei einer Avanafil-Einzeldosis von 200 mg die C_{max} und AUC um etwa 28 % bzw. 60 %. Diese Expositionsänderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Eine Avanafil-Einzeldosis hatte keine Auswirkungen auf die Amlodipin-Plasmaspiegel.

Spezifische Wechselwirkungen zwischen Avanafil und Rivaroxaban oder Apixaban (beides CYP3A4-Substrate) wurden zwar nicht untersucht, sind jedoch auch nicht zu erwarten.

Cytochrom-P450-Induktoren
Die potenzielle Wirkung von CYP-Induktoren, insbesondere Induktoren von CYP3A4 (z. B. Bosentan, Carbamazepin, Efavirenz, Phenobarbital und Rifampicin) auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Avanafil wurde nicht evaluiert. Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil und einem CYP-Induktor wird nicht empfohlen, da dies die Wirksamkeit von Avanafil herabsetzen kann.

Wirkungen von Avanafil auf andere Arzneimittel
Cytochrom-P450-Inhibition
Bei *In-vitro-S*tudien an humanen Lebermikrosomen zeigte Avanafil ein vernachlässigbares Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP1A1/2, 2A6, 2B6 und 2E1. Des Weiteren zeigten auch die Metaboliten von Avanafil (M4, M16 und M27) nur eine minimale Hemmung von CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Auf Grundlage dieser Daten ist nicht zu erwarten, dass Avanafil eine signifikante Wirkung auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel durch diese Enzyme hat.

Da die *In-vitro*-Daten mögliche Wechselwirkungen von Avanafil mit CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 und 3A4 nahelegten, wurden weitere klinische Studien mit Omeprazol, Rosiglitazon bzw. Desipramin

durchgeführt, wobei sich jedoch keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit CYP 2C19, 2C8/9 und 2D6 zeigten.

Cytochrom-P450-Induktion
Die potenzielle Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 durch Avanafil wurde anhand von primären humanen Hepatozyten *in vitro* untersucht, wobei sich jedoch bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Wechselwirkungen zeigten.

Transporter
In-vitro-Studien ergaben, dass Avanafil bei Konzentrationen, die unter den für den Darm berechneten Konzentrationen liegen, nur ein geringes Potenzial zeigt, als P-gp-Substrat oder, wenn Digoxin das Substrat ist, als P-gp-Inhibitor zu wirken. Ob Avanafil den P-gp-vermittelten Transport anderer Arzneimittel stören kann, ist nicht bekannt.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten könnte Avanafil in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von BCRP sein. Avanafil ist in klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 und BSEP.

Der Einfluss von Avanafil auf andere Transporter ist unbekannt.

Riociguat
Präklinische Studien zeigten eine additive systemische blutdrucksenkende Wirkung, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte Riociguat eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von PDE5-Inhibitoren. Es gab keine Hinweise auf eine vorteilhafte klinische Wirkung dieser Kombination in der untersuchten Population. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5-Inhibitoren einschließlich Avanafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Spedra ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil bei Schwangeren. Tierstudien weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen in Bezug auf eine Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es gibt keine Daten zur Anwendung von Avanafil während der Stillzeit.

Fertilität
Bei gesunden Probanden wurden nach einer einmaligen oralen Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder Morphologie der Spermien beobachtet.

Zurzeit liegen keine Daten zur Spermatogenese bei gesunden erwachsenen Männern und erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da in klinischen Studien im Zusammenhang mit der Anwendung von Avanafil von Schwindelgefühlen und Sehstörungen berichtet wurde, sollten die Patienten vor dem Fahren oder Bedienen von Maschinen wissen, wie sie auf die Einnahme von Spedra reagieren.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Spedra basiert auf den Daten von 2.436 Probanden, die während des klinischen Entwicklungsprogramms Avanafil einnahmen. Die am häufigsten in den klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Nasenverstopfung, Sinussekretstauung (Verstopfung der Nebenhöhlen) und Rückenschmerzen. Unerwünschte Ereignisse insgesamt und Nebenwirkungen unter Behandlung mit Avanafil traten häufiger bei Probanden mit einem BMI (Body Mass Index) < 25 (normalgewichtige Probanden) auf.

Bei der klinischen Langzeitstudie nahm der Prozentsatz der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, mit zunehmender Länge der Exposition ab.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen
In der nachfolgenden Tabelle sind die in placebokontrollierten klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen gemäß der einheitlichen Terminologie des MedDRA gelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppierungen sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrads dargestellt.

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Influenza Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems			Saisonale Allergie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Gicht
Psychiatrische Erkrankungen			Schlaflosigkeit Vorzeitiger Samenerguss Affektstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Somnolenz Nebenhöhlenschmerzen	Psychomotorische Hyperaktivität
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	
Herzerkrankungen		Palpitationen	Angina pectoris Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hitzewallungen	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasenverstopfung	Sinussekretstauung Belastungsdyspnö	Rhinorrhö Verstopfung der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Übelkeit Erbrechen Magenbeschwerden	Mundtrockenheit Gastritis Bauchschmerzen Diarrhö

Nebenwirkung (MedDRA-Terminologie, bevorzugte Bezeichnung)			
Systemorganklasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen Muskelverspannungen	Flankenschmerz Myalgie Muskelspasmen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Penisstörungen Spontane Erektion Juckreiz im Genitalbereich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	Asthenie Brustschmerzen Grippeähnliche Symptome Peripheres Ödem
Untersuchungen		Erhöhung der Leberenzyme Abnormes Elektrokardiogramm Erhöhte Herzfrequenz	Hypertonie Blut im Urin Herzgeräusche Erhöhtes prostataspezifisches Antigen Gewichtszunahme Erhöhung des Bilirubins im Blut Erhöhtes Kreatinin im Blut Erhöhte Körpertemperatur

<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen, die mit anderen PDE5-Inhibitoren beobachtet wurden</u>
Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION) und plötzlichen Hörverlusts berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde in Anwendungsbeobachtungen und klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Priapismus-Fällen berichtet. Im Rahmen der klinischen Studien zu Avanafil wurde von keinem Fall berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen und in klinischen Studien von einer kleinen Zahl an Fällen von Hämaturie, Hämatospermie und Penisblutung berichtet.

Im Zusammenhang mit anderen PDE5-Inhibitoren wurde bei Anwendungsbeobachtungen über Fälle von Hypotonie berichtet. Im Rahmen von klinischen Studien mit Avanafil wurde über

Schwindelgefühle berichtet, ein Symptom, das häufig durch niedrigen Blutdruck verursacht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 800 mg Avanafil gegeben und Patienten täglich mehrere Dosen bis zu 300 mg. Die beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei geringeren Dosen, aber die Inzidenzen und Schweregrade waren höher.

In Fällen von Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dialyse die Clearance beschleunigt, da Avanafil fest an Plasmaproteine gebunden ist und nicht über den Urin ausgeschieden wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei erektiler Dysfunktion.
ATC-Code: G04BE10

Wirkmechanismus
Avanafil ist ein höchst selektiver und wirksamer reversibler Inhibitor der Zyklo-Guanosinmonophosphat(cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase 5. Sobald die sexuelle Stimulation zu einer lokalen Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) führt, bewirkt Avanafil eine Hemmung der PDE5 und damit eine erhöhte Konzentration von cGMP im Schwellkörper des Penis. Dies führt zu einer Entspannung der glatten Muskulatur und einem Bluteinstrom in das Penisgewebe, wodurch es zur Erektion kommt. Avanafil hat bei fehlender sexueller Stimulation keine Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen
In-vitro-Studien haben ergeben, dass Avanafil höchst selektiv für die PDE5 ist. Seine Wirkung auf die PDE5 ist stärker als auf andere bekannte Phosphodiesterasen (> 100-fach gegenüber PDE6; > 1.000-fach gegenüber PDE4, PDE8 und PDE10; > 5.000-fach gegenüber PDE2 und PDE7; > 10.000-fach gegenüber PDE1, PDE3, PDE9 und PDE11). Avanafil ist > 100-fach wirksamer gegenüber der PDE5 als der PDE6, die in der Retina vorkommt und dort für die Phototransduktion verantwortlich ist. Die um den Faktor von etwa 20.000 höhere Selektivität für die PDE5 im Vergleich zur PDE3 ist wichtig, da die PDE3, ein in Herz- und Blutgefäßen vorkommendes Enzym, an der Kontrolle der Herzkontraktilität beteiligt ist.

Bei einer Penis-Plethysmographie-Untersuchung (RigiScan) führte Avanafil in einer Dosierung von 200 mg bei einigen Männern bereits 20 Minuten nach der Anwendung zu Erektionen, die als hinreichend für eine Penetration (60 % Rigidität laut RigiScan-Messung) angesehen werden, und die Gesamtreaktion dieser Probanden auf Avanafil war im Vergleich zum Placebo im Zeitraum von 20 bis 40 Minuten statistisch signifikant.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien wurde die Wirkung von Avanafil bei Männern mit erektiler Dysfunktion (ED) untersucht. Festgestellt werden sollte die Fähigkeit dieser Männer, (mit Avanafil) eine für eine befriedigende sexuelle Aktivität ausreichende Erektion aufzubauen und aufrechtzuerhalten. Die Wirkung von Avanafil wurde über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten in 4 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppen-Studien bewertet, durchgeführt an der

allgemeinen Population mit ED, an Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 plus ED sowie an Patienten mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie. Die vierte Studie untersuchte den Wirkeintritt von Avanafil in zwei Dosierungen (100 mg und 200 mg) bezüglich des Anteils an Versuchen pro Patient, die zu einer befriedigenden Durchführung von Geschlechtsverkehr führten. Insgesamt erhielten 1.774 Patienten Avanafil, das je nach Bedarf in Dosierungen von 50 mg (eine Studie), 100 mg bzw. 200 mg (vier Studien) eingenommen wurde. Die Patienten wurden angehalten, eine Dosis der Studienmedikation etwa 30 Minuten vor Beginn der sexuellen Aktivität einzunehmen. In der vierten Studie wurden die Patienten ermutigt, ca. 15 Minuten nach der Dosiseinnahme Geschlechtsverkehr zu versuchen, um den Eintritt der erektogenen Wirkung von Avanafil in Dosen von 100 mg und 200 mg, eingenommen bei Bedarf, zu untersuchen.

Außerdem wurde eine Untergruppe von Patienten in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen, in der 493 Patienten Avanafil mindestens 6 Monate lang und 153 Patienten mindestens 12 Monate lang einnahmen. Zu Beginn wurde die Dosierung auf 100 mg Avanafil festgelegt; die Patienten konnten dann zu jedem Zeitpunkt der Studie, je nach ihrem individuellen Ansprechen auf die Behandlung, die Dosis auf 200 mg erhöhen oder auf 50 mg reduzieren.

In allen Studien wurden bei allen drei Avanafil-Dosierungen in allen primären Wirksamkeitsmessungen statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Placebo beobachtet. Diese Unterschiede blieben bei Langzeitbehandlung erhalten (gemäß Studien an der allgemeinen Population mit ED, an Diabetikern mit ED und an Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie sowie der offenen Verlängerungsstudie).

In der Gruppe der allgemeinen Population mit ED betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 50 mg, 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 47 %, 58 % bzw. 59 % im Vergleich zu etwa 28 % bei Placebo-Einnahme.

Bei Männern mit Diabetes mellitus entweder vom Typ 1 oder Typ 2 betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 34 % bzw. 40 % im Vergleich zu etwa 21 % bei der Placebo-Gruppe.

Bei Männern mit ED infolge einer bilateralen nervenerhaltenden radikalen Prostatektomie betrug der mittlere Prozentsatz an Versuchen, die zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr führten, bei den Personengruppen die 100 mg bzw. 200 mg Avanafil einnahmen, etwa 23 % bzw. 26 % im Vergleich zu etwa 9 % bei der Placebo-Gruppe.

In der Studie zum Wirkeintritt zeigte Avanafil eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Wirksamkeitsparameters (durchschnittlicher Anteil erfolgreicher Geschlechtsverkehrversuche pro Patient in Abhängigkeit von der Zeit nach Dosiseinnahme, gemäß dem Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) im Vergleich zu Placebo. Avanafil führte zu erfolgreichem Geschlechtsverkehr etwa 15 Minuten nach Einnahme in 24,71 % der Versuche in der 100-mg-Dosierung sowie in 28,18 % in der 200-mg-Dosierung im Vergleich zu 13,78 % unter Placebo.

Bei allen Avanafil-Zulassungsstudien war der Prozentsatz an erfolgreichen Geschlechtsverkehrversuchen bei allen Avanafil-Dosierungen signifikant höher als bei Placebo-Gabe, und zwar zu allen nach der Dosisanwendung untersuchten Zeitintervallen.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spedra eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien zu erektiler Dysfunktion in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Avanafil wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert; die mittlere T_{max} beträgt 30 bis 45 Minuten. Die Pharmakokinetik ist über den empfohlenen Dosisbereich proportional zur Dosis. Die Elimination

von Avanafil findet vorwiegend über den Lebermetabolismus statt (hauptsächlich CYP3A4). Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir) ist mit einer erhöhten Plasmaexposition von Avanafil assoziiert (siehe Abschnitt 4.5). Avanafil hat eine terminale Halbwertszeit von etwa 6-17 Stunden.

Resorption
Avanafil wird rasch resorbiert. Die maximal beobachteten Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 0,5 bis 0,75 Stunden nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand erreicht. Wird Avanafil gemeinsam mit einer sehr fettreichen Mahlzeit eingenommen, verringert sich die Resorptionsrate mit einer mittleren T_{max}-Verzögerung von 1,25 Stunden und einer mittleren C_{max}-Abnahme von 39 % (200 mg). Es gab keine Auswirkungen auf das Ausmaß der Exposition (AUC). Die klinische Bedeutung dieser geringen Änderungen in der C_{max} von Avanafil wird als minimal angesehen.

Verteilung
Avanafil ist zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs, dem Alter sowie der Nieren- und Leberfunktion. Es wurde keine Anreicherung von Avanafil im Plasma nachgewiesen, wenn das Arzneimittel über einen Zeitraum von 7 Tagen in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich eingenommen wurde. Messungen von Avanafil im Samen gesunder Probanden, die 45 bis 90 Minuten nach Anwendung des Mittels durchgeführt wurden, ergaben, dass weniger als 0,0002 % der angewendeten Menge im Samen von Patienten erscheinen dürften.

Biotransformation
Avanafil wird vorwiegend durch die Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) in den Lebermikrosomen metabolisiert. Die Plasmakonzentrationen der wichtigsten zirkulierenden Metaboliten M4 und M16 betragen etwa 23 % und 29 % der Ausgangssubstanz. Der Metabolit M4 zeigt ein Phosphodiesterase-Selektivitätsprofil, das dem von Avanafil ähnlich ist, und *in vitro* ein PDE5-Hemmpotenzial, das 18 % des Avanafil-Wertes beträgt. Demzufolge macht M4 etwa 4 % der pharmakologischen Gesamtaktivität aus. Der Metabolit M16 ist gegenüber der PDE5 inaktiv.

Elimination
Avanafil wird bei Menschen intensiv metabolisiert. Nach oraler Anwendung wird Avanafil vorwiegend in Form von Metaboliten über den Stuhl ausgeschieden (etwa 63 % der angewendeten oralen Dosis) und in geringerem Ausmaß über den Urin (etwa 21 % der angewendeten oralen Dosis).

Andere besondere Personengruppen
Ältere Männer
Ältere Patienten (65 Jahre oder älter) zeigten eine mit der bei jüngeren Patienten (18-45 Jahre) vergleichbare Exposition. Die Daten zu Probanden im Alter von 70 Jahren und älter sind jedoch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 50 bis < 80 ml/min) bzw. moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung war die Pharmakokinetik nach einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil nicht verändert. Für Probanden mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer terminalen Niereninsuffizienz mit Hämodialyse sind keine Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung
Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium A) zeigten bei Einnahme einer Einzeldosis von 200 mg Avanafil eine zu Probanden mit normaler Leberfunktion vergleichbare Exposition.

4 Stunden nach der Gabe von 200 mg Avanafil war die Exposition von Probanden mit moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium B) niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Die maximale Konzentration und Exposition war ähnlich der, die beobachtet wurde, wenn Probanden mit normaler Leberfunktion eine wirksame Dosis von 100 mg Avanafil erhalten hatten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie an Ratten zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung traten bei einer Dosierung von 1.000 mg/kg/Tag, die bei den behandelten männlichen und weiblichen Tieren zu einer parenteralen Toxizität führte, eine Abnahme in der Fertilität und Spermienbeweglichkeit auf, ein veränderter Östruszyklus (Reproduktionszyklus) und ein erhöhter Prozentsatz an anormalen Spermien. Bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (bei männlichen Ratten 9-fache humane Exposition basierend auf ungebundener AUC bei einer Dosis von 200 mg) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Spermienparameter beobachtet. Es gab keine behandlungsbedingten Hodenbefunde bei Mäusen oder Ratten, die 2 Jahre lang mit Dosen von bis zu 600 oder 1.000 mg/kg/Tag behandelt wurden, und keine Hodenbefunde bei Hunden, denen 9 Monate lang Avanafil gegeben wurde, und zwar in Expositionen, die 110-fach höher lagen als die empfohlene Maximaldosis bei Menschen (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

Bei schwangeren Ratten zeigten sich bei Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 15-fache Menge der MRHD auf einer mg/m^2-Basis bei einem Proband mit einem Gewicht von 60 kg) keine Hinweise auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer für die Mutter toxischen Dosis von 1.000 mg/kg/Tag (etwa die 49-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) war das Körpergewicht des Föten zwar vermindert, Anzeichen für Teratogenität traten aber nicht auf. Bei schwangeren Kaninchen wurde bei Dosen bis zu 240 mg/kg/Tag (etwa die 23-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) keine Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität beobachtet. In der Kaninchenstudie wurde bei einer Dosis von 240 mg/kg/Tag eine mütterliche Toxizität beobachtet.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten zeigten die Jungen bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag und höher (etwa die 15-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) ein dauerhaft verringertes Körpergewicht und bei 600 mg/kg/Tag (etwa die 29-fache MRHD auf mg/m^2-Basis) eine verzögerte sexuelle Entwicklung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Fumarsäure
Hyprolose
Niedrigsubstituierte Hyprolose
Calciumcarbonat
Magnesiumstearat
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminiumblisterpackung in Kartons zu 2, 4, 8 und 12 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/13/841/008-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Deutschland

oder

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon-Blanc-Cedex
Frankreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neu eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 50 mg Tabletten
Avanafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Avanafil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Tabletten
8 Tabletten
12 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/841/001
EU/1/13/841/002
EU/1/13/841/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Spedra 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 50 mg Tabletten
Avanafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 100 mg Tabletten
Avanafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Avanafil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Tabletten
4 Tabletten
8 Tabletten
12 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/841/004
EU/1/13/841/005
EU/1/13/841/006
EU/1/13/841/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Spedra 100 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 100 mg Tabletten
Avanafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 200 mg Tabletten
Avanafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 200 mg Avanafil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Tabletten
8 Tabletten
12 Tabletten
2 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxemburg

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/841/008
EU/1/13/841/009
EU/1/13/841/010
EU/1/13/841/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Spedra 200 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spedra 200 mg Tabletten
Avanafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Spedra 50 mg Tabletten

Avanafil

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?
3. Wie ist Spedra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spedra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?

Spedra enthält den Wirkstoff Avanafil. Er gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren“. Spedra wird zur Behandlung von erwachsenen Männern angewendet, die an erektiler Dysfunktion (auch als Impotenz bezeichnet) leiden. Dabei handelt es sich um eine Störung, bei der sich eine Erektion, bei der der Penis steif genug für den Geschlechtsverkehr ist, nicht einstellt oder nicht aufrechterhalten werden kann.

Spedra unterstützt die Entspannung der Blutgefäße im Penis. Dies steigert den Bluteinstrom in den Penis und sorgt dafür, dass er steif und erigiert bleibt, wenn Sie sexuell erregt werden. Spedra heilt nicht Ihre Erkrankung.

Es ist wichtig anzumerken, dass Spedra nur dann wirkt, wenn Sie sexuell erregt sind. Sie und Ihr Partner brauchen weiterhin das Vorspiel, um für den Geschlechtsverkehr bereit zu sein - genau so, als wenn Sie dieses Arzneimittel nicht zur Unterstützung einnehmen würden.

Dieses Arzneimittel wirkt nicht, wenn Sie keine erektile Dysfunktion haben. Spedra ist nicht für Frauen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?

Spedra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Avanafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceroltrinitrat, gegen Brustschmerzen (Angina) einnehmen; Spedra kann die Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken und Ihren Blutdruck massiv senken;
- wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, einnehmen;
- wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen;
- wenn Sie an einer ernsthaften Herzkrankheit leiden;
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall oder Herzinfarkt hatten;
- wenn Sie einen niedrigen oder hohen Blutdruck haben, der nicht mit Arzneimitteln kontrolliert wird;
- wenn Sie Brustschmerzen (Angina) haben oder beim Geschlechtsverkehr bekommen;
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben;
- wenn bei Ihnen Sehverlust auf einem Auge aufgrund unzureichender Blutzufuhr in Ihre Augen (nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie [NAION]) auftritt;
- wenn bestimmte schwerwiegende Augenprobleme in Ihrer Familie vorkommen (wie beispielsweise Retinitis pigmentosa);
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieser Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge) und der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge aufgrund von Blutgerinnseln). Die blutdrucksenkende Wirkung dieses Wirkstoffs wurde durch PDE5-Inhibitoren nachweislich erhöht. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder sich unsicher sind, informieren Sie Ihren Arzt.

Sie dürfen Spedra nicht einnehmen, wenn irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft. Falls Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen,

- wenn Sie Herzbeschwerden haben; Geschlechtsverkehr könnte dann riskant für Sie sein;
- wenn Sie an Priapismus, also Dauererektionen des Penis leiden, die 4 Stunden oder länger anhalten; dies kann bei Männern mit Sichelzellanämie, Multiplem Myelom oder Leukämie vorkommen;
- wenn Sie ein körperliches Leiden haben, das die Form des Penis beeinflusst (z. B. Angulation, Peyronie-Krankheit oder Schwellkörperfibrose);
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder ein akutes Magengeschwür haben.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

<u>Seh- oder Hör-Störungen</u>
Einige Männer, die Arzneimittel wie Spedra einnahmen, hatten Probleme beim Sehen oder Hören - siehe weitere Einzelheiten unter „Schwere Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4). Es ist nicht bekannt, ob diese Probleme in direktem Zusammenhang mit Spedra, einer anderen Krankheit, die Sie haben könnten, oder einer Kombination aus unterschiedlichen Faktoren stehen.

Kinder und Jugendliche

Spedra darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Spedra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Spedra die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Umgekehrt können auch einige andere Arzneimittel die Wirkung von Spedra beeinflussen.

Insbesondere dürfen Sie Spedra nicht einnehmen und müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie gegen Brustschmerzen (Angina) Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceryltrinitrat, einnehmen. Spedra steigert nachweislich die Wirkungen dieser Arzneimittel und senkt Ihren Blutdruck massiv. Nehmen Sie Spedra auch dann nicht ein, wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder wenn Sie bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen (siehe Anfang von Abschnitt 2 unter „Spedra darf nicht eingenommen werden“).

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- sogenannte „Alphablocker“ gegen Prostataprobleme oder zur Senkung Ihres Blutdrucks,
- Arzneimittel gegen unregelmäßigen Herzschlag („Arrhythmie“) wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Antibiotika gegen Infektionen, wie z. B. Erythromycin,
- Phenobarbital oder Primidon bei Epilepsie,
- Carbamazepin bei Epilepsie, um Ihre Stimmung zu stabilisieren oder gegen bestimmte Arten von Schmerzen,
- andere Arzneimittel, die den Abbau von Spedra im Körper reduzieren können („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einschließlich Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil,
- Riociguat.

Spedra darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen erektile Dysfunktion, wie Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil, angewendet werden.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Bei gesunden Probanden wurden nach einmaliger Einnahme einer Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder die Form der Spermien beobachtet.

Zur Spermienentwicklung bei gesunden erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion liegen bislang keine Daten vor.

Einnahme von Spedra zusammen mit Getränken und Alkohol

Grapefruitsaft kann die Exposition gegenüber dem Arzneimittel erhöhen und sollte innerhalb von 24 Stunden vor der Anwendung von Spedra nicht getrunken werden.

Alkoholkonsum gleichzeitig mit der Einnahme von Spedra kann Ihre Herzfrequenz erhöhen und Ihren Blutdruck senken. Unter Umständen fühlen Sie sich schwindelig (besonders im Stehen), bekommen Kopfschmerzen oder nehmen Ihren Herzschlag in Ihrer Brust bewusst wahr (Palpitationen). Das Trinken von Alkohol kann auch Ihre Erektionsfähigkeit vermindern.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra kann dazu führen, dass Sie sich schwindelig fühlen oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt wird. Falls dies passiert, dürfen Sie weder mit dem Auto noch dem Rad fahren und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Spedra einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette nach Bedarf. Sie sollten Spedra nicht öfter als einmal pro Tag einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie der Meinung sind, die Dosierung von Spedra sei zu stark oder zu schwach. Er wird Ihnen eine andere Dosierung vorschlagen. Dosisanpassungen können auch dann erforderlich sein, wenn Spedra zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet wird. Falls Sie ein Arzneimittel, wie beispielsweise Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Spedra eine 100-mg-Tablette und zwischen den einzelnen Einnahmen sollte ein Zeitraum von mindestens 2 Tagen liegen.

Sie sollten Spedra etwa 30 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Denken Sie bitte daran, dass Spedra die Erektion nur dann unterstützt, wenn Sie sexuell erregt sind.

Spedra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie es zusammen mit Nahrung einnehmen, kann sich das Einsetzen der Wirkung verzögern.

Wenn Sie eine größere Menge von Spedra eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie eine zu große Menge an Spedra eingenommen haben, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren. Sie könnten unter mehr Nebenwirkungen als üblich leiden und diese könnten schlimmer ausfallen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme von Spedra haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken. Sie benötigen eventuell dringende ärztliche Behandlung:

- eine Erektion, die nicht wieder weggeht („Priapismus“). Falls Sie eine Erektion bekommen, die länger als 4 Stunden andauert, muss sie möglichst schnell behandelt werden, da Ihr Penis ansonsten dauerhaft geschädigt werden kann (einschließlich des Verlusts der Erektionsfähigkeit);

- verschwommenes Sehen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Sehvermögens auf einem oder beiden Augen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Hörvermögens (eventuell fühlen Sie sich auch schwindlig oder hören ein Klingeln in den Ohren).

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der vorstehend aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken.

Zu weiteren Nebenwirkungen gehören:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Hitzegefühl
- Nasenverstopfung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindelgefühl
- Gefühl von Schläfrigkeit oder starker Müdigkeit
- Sinussekretstauung
- Rückenschmerzen
- Hitzewallungen
- Atemlosigkeit bei Anstrengung
- Veränderungen des Herzschlags, gezeigt anhand eines Elektrokardiogramms (EKG)
- beschleunigter Herzschlag
- bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags in der Brust (Palpitationen)
- Verdauungsstörungen, Übelkeits-/Krankheitsgefühl im Magen
- verschwommenes Sehen
- Leberenzyme erhöht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Grippe
- grippeähnliche Symptome
- verstopfte oder laufende Nase
- Heuschnupfen
- Verstopfung der Nase, der Nebenhöhlen oder der oberen Luftwege, die Luft in die Lunge leiten
- Gicht
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- vorzeitiger Samenerguss
- Fremdheitsgefühl
- Gefühl der Ruhelosigkeit
- Brustschmerzen
- schwere Brustschmerzen
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck
- Mundtrockenheit
- Magenschmerzen oder Sodbrennen
- Schmerzen oder Beschwerden im Unterbauch
- Durchfall
- Ausschlag
- Schmerzen im unteren Rücken oder im Bereich des seitlichen unteren Brustkorbs
- Muskelschmerzen
- Muskelspasmen
- häufiger Harndrang
- Penisstörungen
- spontane Erektionen ohne sexuelle Stimulation

- Juckreiz im Genitalbereich
- anhaltendes Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Schwellungen an den Füßen oder Knöcheln
- erhöhter Blutdruck
- rosafarbener oder roter Urin, Blut im Urin
- abnormale zusätzliche Herzgeräusche
- ein abnormales Ergebnis bei einem Bluttest zur Kontrolle der Prostata („PSA“)
- ein abnormales Bluttestergebnis für Bilirubin, einen Stoff, der beim normalen Abbau der roten Blutkörperchen entsteht
- ein abnormales Bluttestergebnis für Kreatinin, einen Stoff, der mit dem Urin ausgeschieden wird und ein Maß für die Nierenfunktion darstellt
- Gewichtszunahme
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spedra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spedra enthält

- Der Wirkstoff ist: Avanafil. Jede Tablette enthält 50 mg Avanafil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Fumarsäure, Hyprolose, niedrigsubstituierte Hyprolose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

Wie Spedra aussieht und Inhalt der Packung

Spedra ist eine hellgelbe ovale Tablette mit der Markierung „50“ auf einer Seite. Die Tabletten werden in Blisterpackungen geliefert, die 4, 8 oder 12 Tabletten enthalten.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg.

Hersteller:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Deutschland

oder

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon-Blanc-Cedex
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

България
"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Lietuva
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Malta
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

Italia
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România
Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Spedra 100 mg Tabletten

Avanafil

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?
3. Wie ist Spedra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spedra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?

Spedra enthält den Wirkstoff Avanafil. Er gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren“. Spedra wird zur Behandlung von erwachsenen Männern angewendet, die an erektiler Dysfunktion (auch als Impotenz bezeichnet) leiden. Dabei handelt es sich um eine Störung, bei der sich eine Erektion, bei der der Penis steif genug für den Geschlechtsverkehr ist, nicht einstellt oder nicht aufrechterhalten werden kann.

Spedra unterstützt die Entspannung der Blutgefäße im Penis. Dies steigert den Bluteinstrom in den Penis und sorgt dafür, dass er steif und erigiert bleibt, wenn Sie sexuell erregt werden. Spedra heilt nicht Ihre Erkrankung.

Es ist wichtig anzumerken, dass Spedra nur dann wirkt, wenn Sie sexuell erregt sind. Sie und Ihr Partner brauchen weiterhin das Vorspiel, um für den Geschlechtsverkehr bereit zu sein - genau so, als wenn Sie dieses Arzneimittel nicht zur Unterstützung einnehmen würden.

Dieses Arzneimittel wirkt nicht, wenn Sie keine erektile Dysfunktion haben. Spedra ist nicht für Frauen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?

Spedra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Avanafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceroltrinitrat, gegen Brustschmerzen (Angina) einnehmen; Spedra kann die Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken und Ihren Blutdruck massiv senken;
- wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, einnehmen;
- wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen;
- wenn Sie an einer ernsthaften Herzkrankheit leiden;
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall oder Herzinfarkt hatten;
- wenn Sie einen niedrigen oder hohen Blutdruck haben, der nicht mit Arzneimitteln kontrolliert wird;
- wenn Sie Brustschmerzen (Angina) haben oder beim Geschlechtsverkehr bekommen;
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben;
- wenn bei Ihnen Sehverlust auf einem Auge aufgrund unzureichender Blutzufuhr in Ihre Augen (nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie [NAION]) auftritt;
- wenn bestimmte schwerwiegende Augenprobleme in Ihrer Familie vorkommen (wie beispielsweise Retinitis pigmentosa);
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieser Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge) und der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge aufgrund von Blutgerinnseln). Die blutdrucksenkende Wirkung dieses Wirkstoffs wurde durch PDE5-Inhibitoren nachweislich erhöht. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder sich unsicher sind, informieren Sie Ihren Arzt.

Sie dürfen Spedra nicht einnehmen, wenn irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft. Falls Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen,

- wenn Sie Herzbeschwerden haben; Geschlechtsverkehr könnte dann riskant für Sie sein;
- wenn Sie an Priapismus, also Dauererektionen des Penis leiden, die 4 Stunden oder länger anhalten; dies kann bei Männern mit Sichelzellanämie, Multiplem Myelom oder Leukämie vorkommen;
- wenn Sie ein körperliches Leiden haben, das die Form des Penis beeinflusst (z. B. Angulation, Peyronie-Krankheit oder Schwellkörperfibrose);
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder ein akutes Magengeschwür haben.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

<u>Seh- oder Hör-Störungen</u>
Einige Männer, die Arzneimittel wie Spedra einnahmen, hatten Probleme beim Sehen oder Hören - siehe weitere Einzelheiten unter „Schwere Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4). Es ist nicht bekannt, ob diese Probleme in direktem Zusammenhang mit Spedra, einer anderen Krankheit, die Sie haben könnten, oder einer Kombination aus unterschiedlichen Faktoren stehen.

Kinder und Jugendliche

Spedra darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Spedra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Spedra die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Umgekehrt können auch einige andere Arzneimittel die Wirkung von Spedra beeinflussen.

Insbesondere dürfen Sie Spedra nicht einnehmen und müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie gegen Brustschmerzen (Angina) Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceryltrinitrat, einnehmen. Spedra steigert nachweislich die Wirkungen dieser Arzneimittel und senkt Ihren Blutdruck massiv. Nehmen Sie Spedra auch dann nicht ein, wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder wenn Sie bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen (siehe Anfang von Abschnitt 2 unter „Spedra darf nicht eingenommen werden“).

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- sogenannte „Alphablocker“ gegen Prostataprobleme oder zur Senkung Ihres Blutdrucks,
- Arzneimittel gegen unregelmäßigen Herzschlag („Arrhythmie“) wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Antibiotika gegen Infektionen, wie z. B. Erythromycin,
- Phenobarbital oder Primidon bei Epilepsie,
- Carbamazepin bei Epilepsie, um Ihre Stimmung zu stabilisieren oder gegen bestimmte Arten von Schmerzen,
- andere Arzneimittel, die den Abbau von Spedra im Körper reduzieren können („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einschließlich Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil,
- Riociguat.

Spedra darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen erektile Dysfunktion, wie Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil, angewendet werden.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Bei gesunden Probanden wurden nach einmaliger Einnahme einer Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder die Form der Spermien beobachtet.

Zur Spermienentwicklung bei gesunden erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion liegen bislang keine Daten vor.

Einnahme von Spedra zusammen mit Getränken und Alkohol

Grapefruitsaft kann die Exposition gegenüber dem Arzneimittel erhöhen und sollte innerhalb von 24 Stunden vor der Anwendung von Spedra nicht getrunken werden.

Alkoholkonsum gleichzeitig mit der Einnahme von Spedra kann Ihre Herzfrequenz erhöhen und Ihren Blutdruck senken. Unter Umständen fühlen Sie sich schwindelig (besonders im Stehen), bekommen Kopfschmerzen oder nehmen Ihren Herzschlag in Ihrer Brust bewusst wahr (Palpitationen). Das Trinken von Alkohol kann auch Ihre Erektionsfähigkeit vermindern.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra kann dazu führen, dass Sie sich schwindelig fühlen oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt wird. Falls dies passiert, dürfen Sie weder mit dem Auto noch dem Rad fahren und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Spedra einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette nach Bedarf. Sie sollten Spedra nicht öfter als einmal pro Tag einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie der Meinung sind, die Dosierung von Spedra sei zu stark oder zu schwach. Er wird Ihnen eine andere Dosierung vorschlagen. Dosisanpassungen können auch dann erforderlich sein, wenn Spedra zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet wird. Falls Sie ein Arzneimittel, wie beispielsweise Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Spedra eine 100-mg-Tablette und zwischen den einzelnen Einnahmen sollte ein Zeitraum von mindestens 2 Tagen liegen.

Sie sollten Spedra etwa 15 bis 30 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Denken Sie bitte daran, dass Spedra die Erektion nur dann unterstützt, wenn Sie sexuell erregt sind.

Spedra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie es zusammen mit Nahrung einnehmen, kann sich das Einsetzen der Wirkung verzögern.

Wenn Sie eine größere Menge von Spedra eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie eine zu große Menge an Spedra eingenommen haben, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren. Sie könnten unter mehr Nebenwirkungen als üblich leiden und diese könnten schlimmer ausfallen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme von Spedra haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken. Sie benötigen eventuell dringende ärztliche Behandlung:

- eine Erektion, die nicht wieder weggeht („Priapismus“). Falls Sie eine Erektion bekommen, die länger als 4 Stunden andauert, muss sie möglichst schnell behandelt werden, da Ihr Penis ansonsten dauerhaft geschädigt werden kann (einschließlich des Verlusts der Erektionsfähigkeit);

- verschwommenes Sehen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Sehvermögens auf einem oder beiden Augen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Hörvermögens (eventuell fühlen Sie sich auch schwindlig oder hören ein Klingeln in den Ohren).

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der vorstehend aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken.

Zu weiteren Nebenwirkungen gehören:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Hitzegefühl
- Nasenverstopfung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindelgefühl
- Gefühl von Schläfrigkeit oder starker Müdigkeit
- Sinussekretstauung
- Rückenschmerzen
- Hitzewallungen
- Atemlosigkeit bei Anstrengung
- Veränderungen des Herzschlags, gezeigt anhand eines Elektrokardiogramms (EKG)
- beschleunigter Herzschlag
- bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags in der Brust (Palpitationen)
- Verdauungsstörungen, Übelkeits-/Krankheitsgefühl im Magen
- verschwommenes Sehen
- Leberenzyme erhöht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Grippe
- grippeähnliche Symptome
- verstopfte oder laufende Nase
- Heuschnupfen
- Verstopfung der Nase, der Nebenhöhlen oder der oberen Luftwege, die Luft in die Lunge leiten
- Gicht
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- vorzeitiger Samenerguss
- Fremdheitsgefühl
- Gefühl der Ruhelosigkeit
- Brustschmerzen
- schwere Brustschmerzen
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck
- Mundtrockenheit
- Magenschmerzen oder Sodbrennen
- Schmerzen oder Beschwerden im Unterbauch
- Durchfall
- Ausschlag
- Schmerzen im unteren Rücken oder im Bereich des seitlichen unteren Brustkorbs
- Muskelschmerzen
- Muskelspasmen
- häufiger Harndrang
- Penisstörungen
- spontane Erektionen ohne sexuelle Stimulation

- Juckreiz im Genitalbereich
- anhaltendes Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Schwellungen an den Füßen oder Knöcheln
- erhöhter Blutdruck
- rosafarbener oder roter Urin, Blut im Urin
- abnormale zusätzliche Herzgeräusche
- ein abnormales Ergebnis bei einem Bluttest zur Kontrolle der Prostata („PSA“)
- ein abnormales Bluttestergebnis für Bilirubin, einen Stoff, der beim normalen Abbau der roten Blutkörperchen entsteht
- ein abnormales Bluttestergebnis für Kreatinin, einen Stoff, der mit dem Urin ausgeschieden wird und ein Maß für die Nierenfunktion darstellt
- Gewichtszunahme
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spedra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spedra enthält

- Der Wirkstoff ist: Avanafil. Jede Tablette enthält 100 mg Avanafil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Fumarsäure, Hyprolose, niedrigsubstituierte Hyprolose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

Wie Spedra aussieht und Inhalt der Packung

Spedra ist eine hellgelbe ovale Tablette mit der Markierung „100“ auf einer Seite. Die Tabletten werden in Blisterpackungen geliefert, die 2, 4, 8 oder 12 Tabletten enthalten.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg.

Hersteller:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Deutschland

oder

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon-Blanc-Cedex
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България
"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

Malta
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

Italia
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România
Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Spedra 200 mg Tabletten

Avanafil

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?
3. Wie ist Spedra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spedra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spedra und wofür wird es angewendet?

Spedra enthält den Wirkstoff Avanafil. Er gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „Phosphodiesterase-5(PDE5)-Inhibitoren“. Spedra wird zur Behandlung von erwachsenen Männern angewendet, die an erektiler Dysfunktion (auch als Impotenz bezeichnet) leiden. Dabei handelt es sich um eine Störung, bei der sich eine Erektion, bei der der Penis steif genug für den Geschlechtsverkehr ist, nicht einstellt oder nicht aufrechterhalten werden kann.

Spedra unterstützt die Entspannung der Blutgefäße im Penis. Dies steigert den Bluteinstrom in den Penis und sorgt dafür, dass er steif und erigiert bleibt, wenn Sie sexuell erregt werden. Spedra heilt nicht Ihre Erkrankung.

Es ist wichtig anzumerken, dass Spedra nur dann wirkt, wenn Sie sexuell erregt sind. Sie und Ihr Partner brauchen weiterhin das Vorspiel, um für den Geschlechtsverkehr bereit zu sein - genau so, als wenn Sie dieses Arzneimittel nicht zur Unterstützung einnehmen würden.

Dieses Arzneimittel wirkt nicht, wenn Sie keine erektile Dysfunktion haben. Spedra ist nicht für Frauen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Spedra beachten?

Spedra darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Avanafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceroltrinitrat, gegen Brustschmerzen (Angina) einnehmen; Spedra kann die Wirkungen dieser Arzneimittel verstärken und Ihren Blutdruck massiv senken;
- wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, einnehmen;
- wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen;
- wenn Sie an einer ernsthaften Herzkrankheit leiden;
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Schlaganfall oder Herzinfarkt hatten;
- wenn Sie einen niedrigen oder hohen Blutdruck haben, der nicht mit Arzneimitteln kontrolliert wird;
- wenn Sie Brustschmerzen (Angina) haben oder beim Geschlechtsverkehr bekommen;
- wenn Sie schwere Leber- oder Nierenprobleme haben;
- wenn bei Ihnen Sehverlust auf einem Auge aufgrund unzureichender Blutzufuhr in Ihre Augen (nicht arteriitische ischämische Optikusneuropathie [NAION]) auftritt;
- wenn bestimmte schwerwiegende Augenprobleme in Ihrer Familie vorkommen (wie beispielsweise Retinitis pigmentosa);
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieser Wirkstoff wird angewendet zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge) und der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (d. h. Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge aufgrund von Blutgerinnseln). Die blutdrucksenkende Wirkung dieses Wirkstoffs wurde durch PDE5-Inhibitoren nachweislich erhöht. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder sich unsicher sind, informieren Sie Ihren Arzt.

Sie dürfen Spedra nicht einnehmen, wenn irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft. Falls Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen,

- wenn Sie Herzbeschwerden haben; Geschlechtsverkehr könnte dann riskant für Sie sein;
- wenn Sie an Priapismus, also Dauererektionen des Penis leiden, die 4 Stunden oder länger anhalten; dies kann bei Männern mit Sichelzellanämie, Multiplem Myelom oder Leukämie vorkommen;
- wenn Sie ein körperliches Leiden haben, das die Form des Penis beeinflusst (z. B. Angulation, Peyronie-Krankheit oder Schwellkörperfibrose);
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder ein akutes Magengeschwür haben.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

<u>Seh- oder Hör-Störungen</u>
Einige Männer, die Arzneimittel wie Spedra einnahmen, hatten Probleme beim Sehen oder Hören - siehe weitere Einzelheiten unter „Schwere Nebenwirkungen“ in Abschnitt 4). Es ist nicht bekannt, ob diese Probleme in direktem Zusammenhang mit Spedra, einer anderen Krankheit, die Sie haben könnten, oder einer Kombination aus unterschiedlichen Faktoren stehen.

Kinder und Jugendliche

Spedra darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Spedra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies ist wichtig, da Spedra die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Umgekehrt können auch einige andere Arzneimittel die Wirkung von Spedra beeinflussen.

Insbesondere dürfen Sie Spedra nicht einnehmen und müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie gegen Brustschmerzen (Angina) Stickstoffmonoxid freisetzende Arzneimittel, wie Amylnitrit oder Glyceryltrinitrat, einnehmen. Spedra steigert nachweislich die Wirkungen dieser Arzneimittel und senkt Ihren Blutdruck massiv. Nehmen Sie Spedra auch dann nicht ein, wenn Sie Arzneimittel gegen HIV oder AIDS, wie z. B. Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Nelfinavir oder Atazanavir, wenn Sie Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, wie z. B. Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol, oder wenn Sie bestimmte Antibiotika gegen bakterielle Infektionen, wie z. B. Clarithromycin oder Telithromycin, einnehmen (siehe Anfang von Abschnitt 2 unter „Spedra darf nicht eingenommen werden“).

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- sogenannte „Alphablocker“ gegen Prostataprobleme oder zur Senkung Ihres Blutdrucks,
- Arzneimittel gegen unregelmäßigen Herzschlag („Arrhythmie“) wie z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron oder Sotalol,
- Antibiotika gegen Infektionen, wie z. B. Erythromycin,
- Phenobarbital oder Primidon bei Epilepsie,
- Carbamazepin bei Epilepsie, um Ihre Stimmung zu stabilisieren oder gegen bestimmte Arten von Schmerzen,
- andere Arzneimittel, die den Abbau von Spedra im Körper reduzieren können („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einschließlich Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir und Verapamil,
- Riociguat.

Spedra darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln gegen erektile Dysfunktion, wie Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil, angewendet werden.

Falls irgendeines der oben angeführten Probleme auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Spedra einnehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Bei gesunden Probanden wurden nach einmaliger Einnahme einer Dosis von 200 mg Avanafil keine Auswirkungen auf die Beweglichkeit oder die Form der Spermien beobachtet.

Zur Spermienentwicklung bei gesunden erwachsenen Männern mit leichter erektiler Dysfunktion liegen bislang keine Daten vor.

Einnahme von Spedra zusammen mit Getränken und Alkohol

Grapefruitsaft kann die Exposition gegenüber dem Arzneimittel erhöhen und sollte innerhalb von 24 Stunden vor der Anwendung von Spedra nicht getrunken werden.

Alkoholkonsum gleichzeitig mit der Einnahme von Spedra kann Ihre Herzfrequenz erhöhen und Ihren Blutdruck senken. Unter Umständen fühlen Sie sich schwindelig (besonders im Stehen), bekommen Kopfschmerzen oder nehmen Ihren Herzschlag in Ihrer Brust bewusst wahr (Palpitationen). Das Trinken von Alkohol kann auch Ihre Erektionsfähigkeit vermindern.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spedra kann dazu führen, dass Sie sich schwindelig fühlen oder Ihr Sehvermögen beeinträchtigt wird. Falls dies passiert, dürfen Sie weder mit dem Auto noch dem Rad fahren und auch keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Spedra einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 100-mg-Tablette nach Bedarf. Sie sollten Spedra nicht öfter als einmal pro Tag einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie der Meinung sind, die Dosierung von Spedra sei zu stark oder zu schwach. Er wird Ihnen eine andere Dosierung vorschlagen. Dosisanpassungen können auch dann erforderlich sein, wenn Spedra zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln angewendet wird. Falls Sie ein Arzneimittel, wie beispielsweise Erythromycin, Amprenavir, Aprepitant, Diltiazem, Fluconazol, Fosamprenavir oder Verapamil („moderate CYP3A4-Inhibitoren“), einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Spedra eine 100-mg-Tablette und zwischen den einzelnen Einnahmen sollte ein Zeitraum von mindestens 2 Tagen liegen.

Sie sollten Spedra etwa 15 bis 30 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr einnehmen. Denken Sie bitte daran, dass Spedra die Erektion nur dann unterstützt, wenn Sie sexuell erregt sind.

Spedra kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn Sie es zusammen mit Nahrung einnehmen, kann sich das Einsetzen der Wirkung verzögern.

Wenn Sie eine größere Menge von Spedra eingenommen haben, als Sie sollten

Falls Sie eine zu große Menge an Spedra eingenommen haben, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren. Sie könnten unter mehr Nebenwirkungen als üblich leiden und diese könnten schlimmer ausfallen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme von Spedra haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwere Nebenwirkungen

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der folgenden schweren Nebenwirkungen bemerken. Sie benötigen eventuell dringende ärztliche Behandlung:

- eine Erektion, die nicht wieder weggeht („Priapismus“). Falls Sie eine Erektion bekommen, die länger als 4 Stunden andauert, muss sie möglichst schnell behandelt werden, da Ihr Penis ansonsten dauerhaft geschädigt werden kann (einschließlich des Verlusts der Erektionsfähigkeit);

- verschwommenes Sehen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Sehvermögens auf einem oder beiden Augen;
- plötzliche Abnahme oder Verlust des Hörvermögens (eventuell fühlen Sie sich auch schwindlig oder hören ein Klingeln in den Ohren).

Brechen Sie die Einnahme von Spedra ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eine der vorstehend aufgeführten schweren Nebenwirkungen bemerken.

Zu weiteren Nebenwirkungen gehören:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Kopfschmerzen
- Hitzegefühl
- Nasenverstopfung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwindelgefühl
- Gefühl von Schläfrigkeit oder starker Müdigkeit
- Sinussekretstauung
- Rückenschmerzen
- Hitzewallungen
- Atemlosigkeit bei Anstrengung
- Veränderungen des Herzschlags, gezeigt anhand eines Elektrokardiogramms (EKG)
- beschleunigter Herzschlag
- bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags in der Brust (Palpitationen)
- Verdauungsstörungen, Übelkeits-/Krankheitsgefühl im Magen
- verschwommenes Sehen
- Leberenzyme erhöht

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)
- Grippe
- grippeähnliche Symptome
- verstopfte oder laufende Nase
- Heuschnupfen
- Verstopfung der Nase, der Nebenhöhlen oder der oberen Luftwege, die Luft in die Lunge leiten
- Gicht
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- vorzeitiger Samenerguss
- Fremdheitsgefühl
- Gefühl der Ruhelosigkeit
- Brustschmerzen
- schwere Brustschmerzen
- schneller Herzschlag
- hoher Blutdruck
- Mundtrockenheit
- Magenschmerzen oder Sodbrennen
- Schmerzen oder Beschwerden im Unterbauch
- Durchfall
- Ausschlag
- Schmerzen im unteren Rücken oder im Bereich des seitlichen unteren Brustkorbs
- Muskelschmerzen
- Muskelspasmen
- häufiger Harndrang
- Penisstörungen
- spontane Erektionen ohne sexuelle Stimulation

- Juckreiz im Genitalbereich
- anhaltendes Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Schwellungen an den Füßen oder Knöcheln
- erhöhter Blutdruck
- rosafarbener oder roter Urin, Blut im Urin
- abnormale zusätzliche Herzgeräusche
- ein abnormales Ergebnis bei einem Bluttest zur Kontrolle der Prostata („PSA“)
- ein abnormales Bluttestergebnis für Bilirubin, einen Stoff, der beim normalen Abbau der roten Blutkörperchen entsteht
- ein abnormales Bluttestergebnis für Kreatinin, einen Stoff, der mit dem Urin ausgeschieden wird und ein Maß für die Nierenfunktion darstellt
- Gewichtszunahme
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spedra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spedra enthält

- Der Wirkstoff ist: Avanafil. Jede Tablette enthält 200 mg Avanafil.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Fumarsäure, Hyprolose, niedrigsubstituierte Hyprolose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

Wie Spedra aussieht und Inhalt der Packung

Spedra ist eine hellgelbe ovale Tablette mit der Markierung „200“ auf einer Seite. Die Tabletten werden in Blisterpackungen geliefert, die 2, 4, 8 oder 12 Tabletten enthalten.

Möglicherweise werden in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg.

Hersteller:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Deutschland

oder

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon-Blanc-Cedex
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva
UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България
"Берлин-Хеми/А. Менарини България" ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg
Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország
Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

Malta
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland
Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland
Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti
OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España
Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

France
MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Hrvatska
Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 1 4821 361

Ireland
A. Menarini Pharmaceuticals Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

Italia
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος
MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija
SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Österreich
A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

Portugal
A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

România
Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland
Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom
A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.