

**DODATAK I**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Spedra 50 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg avanafila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Blijedožute ovalne tablete s oznakom „50“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Primjena u odraslih muškaraca*

Preporučena doza je 100 mg uzeta prema potrebi, otprilike 15 do 30 minuta prije spolne aktivnosti (vidjeti dio 5.1). Prema individualnoj djelotvornosti i podnošljivosti, dozu se može povećati na najvišu dozu od 200 mg ili smanjiti na dozu na 50 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja je jednom na dan. Za odgovor na liječenje potrebna je seksualna stimulacija.

#### Posebne populacije

##### *Stariji muškarci (≥ 65 godina)*

U starijih bolesnika nisu potrebne prilagodbe doze. Dostupni su ograničeni podaci u starijih bolesnika u dobi od 70 godina i više.

##### *Oštećenje bubrega*

Prilagodbe doze nisu potrebne u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min). Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min, ali  $< 80$  ml/min), koji su bili uključeni u ispitivanja faze 3, pokazali su smanjenu djelotvornost u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega.

### *Oštećenje jetre*

Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A ili B) trebaju započeti liječenje s najnižom djelotvornom dozom, i prilagođavati dozu na temelju podnošljivosti.

### *Primjena u muškaraca s dijabetesom*

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema značajne primjene lijeka Spedra u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji erekcijske disfunkcije.

### *Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove*

#### *Istodobna primjena inhibitora CYP3A4*

Kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitora CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

U bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim inhibitorima CYP3A4 (uključujući eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil), najviša preporučena doza avanafila ne smije prelaziti 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 48 sati (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Ako se Spedra uzima s hranom, početak djelovanja može biti odgođen u usporedbi početkom djelovanja natašte (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji primjenjuju bilo koji oblik organskog nitrata ili lijekovi koji su donori dušikova oksida (poput amilnitrita) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući avanafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze poput riocigvata, je kontraindicirana, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, prije propisivanja Spedre liječnici trebaju uzeti u obzir mogući rizik koji spolna aktivnost predstavlja za srce.

Primjena avanafila kontraindicirana je u:

- bolesnika koji su unutar zadnjih 6 mjeseci pretrpjeli infarkt miokarda, moždani udar ili po život opasnu aritmiju;
- bolesnika s hipotenzijom u mirovanju (krvni tlak < 90/50 mmHg) ili hipertenzijom (krvni tlak > 170/100 mmHg);
- bolesnika s nestabilnom anginom, anginom koja nastupa za vrijeme spolnog odnosa ili s kongestivnim zatajenjem srca kategoriziranom prema udruzi New York Heart Association kao klasa 2 ili više.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Bolesnici s gubitkom vida na jednom oku zbog nearterijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

Bolesnici liječeni potentnim inhibitorima CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Da bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i odredili mogući podležeći uzroci, prije razmatranja farmakološkog liječenja potrebno je uzeti anamnezu i provesti tjelesni pregled.

##### Kardiovaskularni status

Prije započinjanja bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, liječnici moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika jer je spolna aktivnost u određenoj mjeri povezana sa srčanim rizikom (vidjeti dio 4.3). Avanafil ima vazodilacijska svojstva što rezultira blagim i prolaznim sniženjima krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5), i kao takav pojačava hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula, npr. aortnom stenozom i idiopatskom hipertrofičnom subaortnom stenozom, mogu biti osjetljivi na djelovanje vazodilatatora, uključujući inhibitore PDE5.

##### Prijapizam

Bolesnike imaju erekcije koje traju 4 sata ili dulje (prijapizam) je potrebno upozoriti da odmah potraže medicinsku pomoć. Ako se prijavizam ne liječi odmah, može rezultirati oštećenjem tkiva penisa i trajnim gubitkom potencije. U bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija kavernoza fibroza ili Peyronieova bolest) ili u bolesnika sa stanjima zbog kojih postoji veća mogućnost pojave prijavizma (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija) avanafil treba primjenjivati s oprezom.

##### Smetnje vida

Povezano s unosom drugih inhibitora PDE5 prijavljena su oštećenja vida i slučajevi nearerijske anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

##### Učinak na krvarenje

*In vitro* ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da inhibitori PDE5 nemaju učinak na agregaciju trombocita sami za sebe, ali u suprat terapijskim dozama pojačavaju antiagregacijski učinak donora dušikova oksida natrijeva nitroprusida. Čini se da u čovjeka inhibitori PDE5 ne utječu na vrijeme krvarenja sami ili u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

Nema informacija o sigurnosti primjene avanafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnom peptičkom ulceracijom. Stoga avanafil treba primijeniti u takvih bolesnika samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

##### Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

Bolesnike treba savjetovati da prekinu uzimati inhibitore PDE5, uključujući avanafil, i da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog smanjenja ili gubitka sluha. Ti događaji, koji mogu biti popraćeni tinitusom i omaglicom, prijavljeni su u vremenskoj povezanosti s unosom inhibitora PDE5. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno s primjenom inhibitora PDE5 ili s drugim faktorima.

##### Istodobna primjena alfa blokatora

Istodobna primjena alfa blokatora i avanafila može u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije zbog dodatnih vazodilacijskih učinaka (vidjeti dio 4.5). Pozornost valja obratiti na sljedeće:

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazu hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanafila.
- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.
- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

#### Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4, kao što su ketokonazol ili ritonavir (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

Sigurnost i djelotvornost Spedre u kombinaciji s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim liječenjima erektilne disfunkcije nisu ispitane. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne uzimaju Spedru u takvim kombinacijama.

#### Istodobno uzimanje alkohola

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Bolesnike valja savjetovati da istodobno uzimanje avanafila i alkohola može povećati vjerojatnost hipotenzije, omaglice ili sinkope. Liječnici bi također trebali savjetovati bolesnicima što napraviti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

#### Populacije koje nisu ispitane

Avanafil nije procjenjivan u bolesnika s erektilnom disfunkcijom zbog ozljede leđne moždine ili drugih neuroloških poremećaja te u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

##### *Nitrati*

Pokazalo se da avanafil u zdravih ispitanika pojača hipotenzivne učinke nitrata u usporedbi s placebom. Smatra se da je to rezultat kombiniranih učinaka nitrata i avanafila na metabolički put dušikova oksida/cGMP. Stoga je primjena avanafila kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskog nitrata ili donora dušikova oksida (poput amil-nitrita). U bolesnika koji je uzео avanafil unutar 12 sati, a primjena nitrata se smatra medicinski neophodnom u situaciji opasnoj po život, povećava se vjerojatnost da će nastupiti značajan i potencijalno opasan pad krvnog tlaka. U takvim okolnostima nitrate ipak valja primijeniti, ali samo pod pomnim medicinskim nadzorom uz odgovarajuće hemodinamičko praćenje (vidjeti dio 4.3).

##### *Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka*

Kao vazolidator, avanafil može sniziti sistemski krvni tlak. Ako se Spedra primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom koji snižava sistemski krvni tlak, dodatni učinci mogu imati rezultirati simptomatskom hipotenzijom (npr. omaglica, ošamućenost, sinkopa ili stanje blizu sinkope). U kliničkim ispitivanjima faze III, nisu opaženi događaji "hipotenzije" nego su opažene povremene epizode "omaglice" (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima faze III, opažena je jedna epizoda "sinkope" uz placebo i jedna uz avanafil u dozi od 100 mg.

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil.

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamičke interakcije s doksazosinom i tamsulozinom ispitane su u zdravih ispitanika u ukriženom ispitivanju koje je obuhvaćalo dva razdoblja. U bolesnika koji su primali stabilno liječenje doksazosinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, nakon doziranja avanafila bilo je 2,5 mmHg odnosno 6,0 mmHg. Ukupno 7/24 ispitanika imalo je vrijednosti ili smanjenja u odnosu na početne vrijednosti koje su bile od potencijalnog kliničkog značaja nakon doziranja avanafila (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali stabilno liječenje tamsulozinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, bila je nakon doziranja avanafila 3,6 mmHg odnosno 3,1 mmHg, a 5/24 ispitanika imalo je nakon doziranja avanafila vrijednosti ili smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti koja su bile od potencijalnog kliničkog značaja (vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni sinkopa ili druge teški štetni događaji povezani sa sniženjem krvnog tlaka ni u jednoj skupini ispitanika.

#### *Antihipertenzivi osim alfa blokatora*

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placeboom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60%.

#### *Alkohol*

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije. U ispitivanju jednokratne doze s trostrukim ukrižavanjem u kojemu su se procjenjivali zdravi ispitanici, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka bila je značajno veća nakon primjene avanafila u kombinaciji s alkoholom nego nakon primjene samo avanafila (3,2 mmHg) ili samo alkohola (5,0 mmHg) (vidjeti dio 4.4).

#### *Druga liječenja za erektilnu disfunkciju*

Sigurnost i djelotvornost kombinacija avanafila i drugih inhibitora PDE5 ili drugih liječenja erektilne disfunkcije nisu ispitane (vidjeti dio 4.4).

#### Učinci drugih lijekova na avanafil

Avanafil je supstrat i većinom se metabolizira putem CYP3A4. Ispitivanja su pokazala da lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 mogu povećati izloženost avanafilu (vidjeti dio 4.2).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg dnevno), selektivni i visoko potentni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  jednokratne doze avanafila od 50 mg i izloženost (AUC) jednaku 3 puta odnosno 14 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Ritonavir (600 mg dvaput dnevno), visoko potentni inhibitor CYP3A4 koji također inhibira CYP2C9, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 50 mg približno 2 puta odnosno 13 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Slični učinci očekuju se i za druge snažne inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, nefazodon, sakvinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir i telitromicin). Posljedično tome, kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna

preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Iako specifične interakcije nisu bile ispitivane, drugi inhibitori CYP3A4, uključujući sok od grejpa, vjerojatno bi povećali izloženost avanafilu. Bolesnike valja savjetovati da izbjegavaju sok od grejpa 24 sata prije uzimanja avanafila.

#### *Supstrati CYP3A4*

Amlodipin (5 mg dnevno) je povećao  $C_{max}$  doze avanafila od 200 mg približno za 28%, a AUC-a za 60%. Ove promjene izloženosti ne smatraju se klinički značajnima. Jednokratna doza avanafila nije imala učinka na razine amlodipina u plazmi.

Iako specifične interakcije avanafila s rivaroksabanom i apiksabanom (oba supstrati CYP3A4) nisu ispitane, ne očekuje se interakcija.

#### *Induktori citokroma P450*

Nije procijenjen potencijalni učinak CYP induktora, osobito induktora CYP3A4 (npr. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital i rifampicin) na farmakokinetiku i djelotvornost avanafila. Ne preporučuje se istodobna primjena avanafila i CYP induktora jer to može smanjiti djelotvornost avanafila.

#### Učinci avanafila na druge lijekove

##### *Inhibicija citokroma P450*

U ispitivanjima avanafila *in vitro* na ljudskim mikrosomima jetre, avanafil je pokazao zanemariiv potencijal za interakcije lijekova s CYP1A1/2, 2A6, 2B6 i 2E1. Nadalje, metaboliti avanafila (M4, M16 i M27), također su pokazali minimalnu inhibiciju CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na temelju tih podataka, ne očekuje se da će avanafil imati značajan učinak na druge lijekove metabolizirane tim enzimima.

Budući da su podaci *in vitro* pokazali mogućnost interakcija avanafila sa CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, daljnja klinička ispitivanja s omeprazolom, roziglitazonom i desipraminom nisu otkrila klinički značajne interakcije sa CYP 2C19, 2C8/9 i 2D6.

##### *Indukcija citokroma P450*

Potencijalna indukcija CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 avanafilom, procijenjena u primarnim ljudskim hepatocitima *in vitro*, nije otkrila nikakvu mogućnost interakcije pri klinički značajnim koncentracijama.

##### *Transporteri*

Rezultati *in vitro* pokazali su skromnu mogućnost da avanafil djeluje kao supstrat P-gp i inhibitor P-gp s digoksinom kao supstratom pri koncentracijama nižim od izračunate intestinalne koncentracije. Nije poznato postoji li mogućnost da avanafil interferira s transportom drugih lijekova posredovanih P-gp.

Na temelju *in vitro* podataka, avanafil bi, u klinički značajnim koncentracijama, mogao biti inhibitor BCRP-a. U klinički značajnim koncentracijama avanafil nije inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

##### *Riocigvat*

Preklinička ispitivanja su pokazala aditivni učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivni učinak inhibitora PDE5. U ispitivanoj populaciji nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom učinku ove kombinacije. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući avanafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

Nema podataka o upotrebi avanafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

### Plodnost

Nakon jednokratnih peroralnih doza avanafila od 200 mg nije bilo učinka na pokretljivost ili morfologiju spermija u zdravih dobrovoljaca.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima i odraslim muškarcima s blagom erektilnom disfunkcijom, dnevna primjena peroralne doze avanafila od 100 mg u periodu od 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Spedra ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici bi trebali biti svjesni kako reagiraju na Spedru prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil za Spedru temelji se na podacima za 2566 ispitanika izloženih avanafilu tijekom programa kliničkog razvoja. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, kongestija nosa i sinusa te bol u leđima. Sveukupni štetni događaji i nuspojave u ispitanika liječenih avanafilom bile su učestalije u ispitanika s indeksom tjelesne mase (BMI) <25 (ispitanici s normalnim BMI).

U dugotrajnom kliničkom ispitivanju, postotak bolesnika s nuspojavama smanjio se s duljim trajanjem izloženosti.

### Tablični popis nuspojava

U tablici ispod navedene su nuspojave opažene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prema učestalosti u skladu s MedDRA konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane opadajućim redoslijedom prema ozbiljnosti.

<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			gripa nazofaringitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			sezonska alergija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			giht
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			nesanica preuranjena ejakulacija



<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
			neprikladni afekt
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica sommelencija glavobolja prouzročena sinusima	psihomotorna hiperaktivnost
<b>Poremećaji oka</b>		zamućen vid	
<b>Srčani poremećaji</b>		palpitacije	angina pektoris tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	crvenilo uz osjećaj vrućine	navala vrućine	hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	kongestija nosa	kongestija sinusa dispneja pri naporu	rinoreja kongestija gornjeg respiratornog trakta epistaksa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		dispepsija mučnina povraćanje nelagoda u želucu	suha usta gastritis bol u donjem dijelu abdomena proljev
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima ukočenost mišića	bol u slabinskom području mialgija grčevi mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			polakizurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			poremećaj penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor	astenija bol u prsima bolest nalik gripi periferni edem
<b>Pretrage</b>		povišen jetreni enzim poremećaj u elektrokardiogramu povećana brzina srčanih otkucaja	povišen krvni tlak prisutna krv u urinu šum na srcu povišen antigen specifičan za prostatu povećana tjelesna težina povišen bilirubin u krvi povišen kreatinin u krvi povišena tjelesna temperatura

### Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

Nearterijska anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) i iznenadni gubitak sluha prijavljeni su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva (vidjeti dio 4.4).

Prijapizam je prijavljen u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva.

Hematurija, hematospermija i hemoragija penisa prijavljene su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5.

Hipotenzija je prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet uz druge inhibitore PDE5, a u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljena je omaglica, simptom obično uzrokovan sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Zdravi ispitanici dobili su jednokratnu dozu do 800 mg avanafila, dok su bolesnici dobili višekratne dnevne doze do 300 mg. Nuspojave su bile slične onima viđenim pri nižim dozama ali su stope incidencije i težina nuspojava bile povećane.

U slučajevima predoziranja treba primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi. Ne očekuje se da će bubrežna dijaliza ubrzati klirens jer je avanafil visoko vezan na proteine plazme i ne eliminira se mokraćom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.  
ATK oznaka: G04BE10

#### Mehanizam djelovanja

Avanafil je visoko selektivan i potentan reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). Kada seksualna stimulacija uzrokuje lokalno oslobađanje dušikova oksida, inhibicija PDE5 avanafilom stvara povišene razine cGMP u korpusu kavernozaumu penisa. To rezultira opuštanjem glatkih mišića i dotokom krvi u tkivo penisa što stvara erekciju. Avanafil nema učinka bez seksualne stimulacije.

#### Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je avanafil visoko selektivan za PDE5. Njegov učinak je potentniji na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze (>100 puta veći za PDE6; > 1000 puta veći za PDE4, PDE8 i PDE10; > 5000 puta veći za PDE2 i PDE7; > 10 000 puta veći za PDE1, PDE3, PDE9 i PDE11). Avanafil je > 100 puta potentniji za PDE5 nego za PDE6 koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Približno 20 000 puta veća selektivnost za PDE5 naspram PDE3, i enzim nađen u srcu i krvnim žilama, važni su jer je PDE3 uključen u kontrolu srčane kontraktilnosti.

U ispitivanju u kojemu se provodila pletizmografija penisa (RigiScan), avanafil u dozi od 200 mg izazvao je u nekih muškaraca erekcije koje su se smatrale dovoljnim za penetraciju (60% ukrućenosti prema RigiScanu) već 20 minuta nakon doziranja i sveukupni odgovor tih ispitanika na avanafil bio je statistički značajan u usporedbi s placebom u vremenskom intervalu od 20-40 minuta.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima avanafil je procjenjivan zbog svog učinka na sposobnost muškaraca s erektilnom disfunkcijom da postignu i održe erekciju dovoljnu za zadovoljavajuću spolnu aktivnost. Avanafil je procijenjen u 4 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na usporednim skupinama u trajanju do 3 mjeseca u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 i ED te u bolesnika s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa. U četvrtom se ispitivanju procjenjivao početak djelovanja avanafila u dvije doze (100 i 200 mg) s obzirom na udio pokušaja koji su rezultirali zadovoljavajućim spolnim odnosom po svakom ispitaniku. Ukupno 1774 bolesnika primilo je avanafil, prema potrebi, u dozama od 50 mg (u jednom ispitivanju), 100 mg i 200 mg (obje doze u četiri ispitivanja). Bolesnici su dobili upute da uzmu 1 dozu ispitivanog lijeka otprilike 30 minuta prije početka spolne aktivnosti. U četvrtom ispitivanju se bolesnike poticalo da pokušaju spolni odnos otprilike 15 minuta nakon uzimanja doze, kako bi se procijenio početak erektoženog učinka avanafila uzetog prema potrebi, u dozi od 100 i 200 mg.

Osim toga, podskupina bolesnika bila je uključena u otvoreni produžetak ispitivanja s 493 bolesnika koji su primali avanafil barem 6 mjeseci i 153 bolesnika koji su avanafil primali barem 12 mjeseci. Bolesnici su na početku raspoređeni na avanafil od 100 mg a u nekom trenutku tijekom ispitivanja mogli su tražiti da im se doza avanafila povisi na 200 mg ili snizi na 50 mg, ovisno o svom individualnom odgovoru na liječenje.

U svim ispitivanjima opaženo je statistički značajno poboljšanje svih primarnih mjera djelotvornosti za sve tri doze avanafila u usporedbi s placebom. Te su se razlike održale uz dugotrajno liječenje (u ispitivanjima u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom i ED, u muškaraca s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa te u otvorenom produžetku ispitivanja).

U općoj populaciji sa ED, srednja vrijednost postotka pokušaja koji su rezultirali uspješnim spolnim odnosom bila je približno 47%, 58% odnosno 59% za dozu 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg u skupinama koje su primale avanafil u usporedbi s približno 28% za placebo.

U muškaraca s dijabetes melitusom tipa 1 ili tipa 2, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 34% odnosno 40% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 21% za placebo skupinu.

U muškaraca sa ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 23% odnosno 26% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 9% za placebo skupinu.

U ispitivanju koje je procjenjivalo vrijeme do početka djelovanja, avanafil je pokazao statistički značajno poboljšanje što se tiče primarne varijable djelotvornosti (prosječni udio uspješnih odgovora po ispitaniku prema vremenu nakon primjene doze, prema upitniku *Sexual Encounter Profile 3 – SEP3*) u usporedbi s placebom, što je rezultiralo uspješnim spolnim odnosom otprilike 15 minuta nakon doziranja u 24,71% pokušaja uz dozu od 100 mg i 28,18% uz dozu od 200 mg u usporedbi s 13,78% na placebo.

U svim ključnim ispitivanjima avanafila, postotak uspješnih pokušaja spolnih odnosa bio je značajno viši za sve doze avanafila u usporedbi s placebom, za pokušaje u svim ispitivanim vremenskim intervalima poslije uzimanja doze.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spedra u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji erektilne disfunkcije (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Avanafil se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, uz medijan  $T_{max}$  od 30 do 45 minuta. Njegova farmakokinetika proporcionalna je dozi u čitavom preporučenom doznom rasponu. Eliminira se uglavnom metabolizmom putem jetre (uglavnom CYP3A4). Istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol i ritonavir) povezana je s povećanom izloženošću avanafilu u plazmi (vidjeti dio 4.5). Avanafil ima poluvijek od približno 6-17 sati.

### Apsorpcija

Avanafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije plazme dosegnute su unutar 0,5 do 0,75 sati od peroralnog doziranja natašte. Kada se avanafil uzme uz punomasni obrok, brzina apsorpcije se smanjuje s prosječnom odgodom  $T_{max}$  od 1,25 sati i prosječnim smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  od 39% (200 mg). Nije bilo učinka na opseg izloženosti (AUC). Smatra se da su male promjene u  $C_{max}$  za avanafil od minimalnog kliničkog značaja.

### Distribucija

Avanafil se približno 99% veže na proteine plazme. Vežanje proteina neovisno je o ukupnim koncentracijama djelatne tvari, dobi, funkciji bubrega i jetre. Nije nađeno da se avanafil akumulira u plazmi pri dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana. Na temelju mjerenja avanafila u spermi zdravih dobrovoljaca 45-90 minuta nakon doziranja, manje od 0,0002% primijenjene doze može se pojaviti u spermi bolesnika.

### Biotransformacija

Avanafil se uklanja uglavnom putem jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manje važan put). Koncentracije glavnih cirkulirajućih metabolita M4 i M16 u plazmi iznose približno 23% odnosno 29% koncentracije glavnog spoja. Metabolit M4 pokazuje profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan onome avanafila, a *in vitro* pokazuje snagu inhibicije za PDE5 od 18% one za avanafil. Stoga je M4 odgovoran za približno 4% ukupne farmakološke aktivnosti. Metabolit M16 je bio neaktivan protiv PDE5.

### Eliminacija

Avanafil se opsežno metabolizira u čovjeka. Nakon peroralne primjene, avanafil se izlučuje u obliku metabolita uglavnom u stolici (približno 63% primijenjene peroralne doze) a u manjoj mjeri u mokraći (približno 21% primijenjene peroralne doze).

### Druge posebne populacije

#### *Stariji muškarci*

Stariji bolesnici (65 godina ili više) imali su izloženost usporedivu onoj viđenoj u mlađih bolesnika (18-45 godina). Međutim, podaci za ispitanike starije od 70 godina su ograničeni.

#### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s blagim (klirens kreatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) i umjerenim (klirens kreatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) oštećenjem bubrega, farmakokinetike jednokratne doze avanafila od 200 mg nisu se promijenile. Nema dostupnih podataka za ispitanike s teškom insuficijencijom bubrega ili bubrežnom bolešću u završnoj fazi na hemodijalizi.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh A) imali su usporedivu izloženost kao i ispitanici s normalnom funkcijom jetre kada im je primijenjena jednokratna doza avanafila od 200 mg.

Nakon avanafila u dozi od 200 mg izloženost 4 sata poslije doze bila je niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s ispitanikom s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna

koncentracija i izloženost bile su slične onima opaženim nakon što su ispitanici s normalnom funkcijom jetre primili djelotvornu dozu avanafila od 100 mg.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala te toksičnosti za reprodukciju.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja štakora, smanjenje plodnosti i pokretljivosti spermija, promijenjenih ciklusa estrusa i povećanog postotka abnormalne sperme javljale su se pri dozi od 1000 mg/kg/dan, koja je u liječenih ženki i mužjaka uzrokovala roditeljsku toksičnost. Nisu uočeni učinci na plodnost ili parametre sperme pri dozama do 300 mg/kg/dan (u mužjaka štakora izloženost 9 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju vrijednosti AUC-a nevezanog avanafila u dozi od 200 mg). U miševa ili štakora liječenih dozama do 600 ili 1000 mg/kg/dan tijekom 2 godine nije bilo nalaza testisa povezanih s liječenjem, nije ih bilo ni u pasa liječenih avanafilom 9 mjeseci pri izloženostima 110 puta većim od ljudske izloženosti prema maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

U trudnih štakorica, nisu opaženi dokazi za teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 15 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup> u ispitanika od 60 kg). Pri dozama toksičnim za majke od 1000 mg/kg/dan (približno 49 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>), tjelesna težina fetusa se smanjila ali bez znakova teratogenosti. U trudnih kunića, teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost nisu opaženi pri dozama do 240 mg/kg/dan (približno 23 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>). U ispitivanju na kunićima, toksičnost u majki opažena je pri dozi od 240 mg/kg/dan.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, mladunci su pokazali perzistentna smanjenja u tjelesnoj težini pri dozi od 300 mg/kg/dan i višoj (otprilike 15 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>) i odgođen spolni razvoj pri dozi od 600 mg/kg/dan (približno 29 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol  
fumaratna kiselina  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana  
kalcijev karbonat  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri u kutijama od 4, 8 i 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/841/001-003

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. lipanj 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Spedra 100 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 100 mg avanafila.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.  
Blijedožute ovalne tablete s oznakom „100“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Primjena u odraslih muškaraca*

Preporučena doza je 100 mg uzeta prema potrebi, otprilike 15 do 30 minuta prije spolne aktivnosti (vidjeti dio 5.1). Prema individualnoj djelotvornosti i podnošljivosti, dozu se može povećati na najvišu dozu od 200 mg ili smanjiti na dozu na 50 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja je jednom na dan. Za odgovor na liječenje potrebna je seksualna stimulacija.

#### Posebne populacije

##### *Stariji muškarci (≥ 65 godina)*

U starijih bolesnika nisu potrebne prilagodbe doze. Dostupni su ograničeni podaci u starijih bolesnika u dobi od 70 godina i više.

##### *Oštećenje bubrega*

Prilagodbe doze nisu potrebne u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min). Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min, ali  $< 80$  ml/min), koji su bili uključeni u ispitivanja faze 3, pokazali su smanjenu djelotvornost u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega.

### *Oštećenje jetre*

Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A ili B) trebaju započeti liječenje s najnižom djelotvornom dozom, i prilagođavati dozu na temelju podnošljivosti.

### *Primjena u muškaraca s dijabetesom*

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema značajne primjene lijeka Spedra u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji erekcijske disfunkcije.

### *Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove*

#### *Istodobna primjena inhibitora CYP3A4*

Kontraindicirana je istodobna primjena avanfila s potentnim inhibitora CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

U bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim inhibitorima CYP3A4 (uključujući eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil), najviša preporučena doza avanfila ne smije prelaziti 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 48 sati (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Ako se Spedra uzima s hranom, početak djelovanja može biti odgođen u usporedbi početkom djelovanja natašte (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji primjenjuju bilo koji oblik organskog nitrata ili lijekovi koji su donori dušikova oksida (poput amil-nitrita) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući avanafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze poput riocigvata, je kontraindicirana, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, prije propisivanja Spedre liječnici trebaju uzeti u obzir mogući rizik koji spolna aktivnost predstavlja za srce.

Primjena avanfila kontraindicirana je u:

- bolesnika koji su unutar zadnjih 6 mjeseci pretrpjeli infarkt miokarda, moždani udar ili po život opasnu aritmiju;
- bolesnika s hipotenzijom u mirovanju (krvni tlak < 90/50 mmHg) ili hipertenzijom (krvni tlak > 170/100 mmHg);
- bolesnika s nestabilnom anginom, anginom koja nastupa za vrijeme spolnog odnosa ili s kongestivnim zatajenjem srca kategoriziranom prema udruzi New York Heart Association kao klasa 2 ili više.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Bolesnici s gubitkom vida na jednom oku zbog nearterijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).



Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

Bolesnici liječeni potentnim inhibitorima CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Da bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i odredili mogući podležeći uzroci, prije razmatranja farmakološkog liječenja potrebno je uzeti anamnezu i provesti tjelesni pregled.

##### Kardiovaskularni status

Prije započinjanja bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, liječnici moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika jer je spolna aktivnost u određenoj mjeri povezana sa srčanim rizikom (vidjeti dio 4.3). Avanafil ima vazodilacijska svojstva što rezultira blagim i prolaznim sniženjima krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5), i kao takav pojačava hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula, npr. aortnom stenozom i idiopatskom hipertrofičnom subaortnom stenozom, mogu biti osjetljivi na djelovanje vazodilatatora, uključujući inhibitore PDE5.

##### Prijapizam

Bolesnike imaju erekcije koje traju 4 sata ili dulje (prijapizam) je potrebno upozoriti da odmah potraže medicinsku pomoć. Ako se prijavizam ne liječi odmah, može rezultirati oštećenjem tkiva penisa i trajnim gubitkom potencije. U bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija kavernoza fibroza ili Peyronieova bolest) ili u bolesnika sa stanjima zbog kojih postoji veća mogućnost pojave prijavizma (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija) avanafil treba primjenjivati s oprezom.

##### Smetnje vida

Povezano s unosom drugih inhibitora PDE5 prijavljena su oštećenja vida i slučajevi nearerijske anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

##### Učinak na krvarenje

*In vitro* ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da inhibitori PDE5 nemaju učinak na agregaciju trombocita sami za sebe, ali u suprat terapijskim dozama pojačavaju antiagregacijski učinak donora dušikova oksida natrijeva nitroprusida. Čini se da u čovjeka inhibitori PDE5 ne utječu na vrijeme krvarenja sami ili u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

Nema informacija o sigurnosti primjene avanafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnom peptičkom ulceracijom. Stoga avanafil treba primijeniti u takvih bolesnika samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

##### Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

Bolesnike treba savjetovati da prekinu uzimati inhibitore PDE5, uključujući avanafil, i da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog smanjenja ili gubitka sluha. Ti događaji, koji mogu biti popraćeni tinitusom i omaglicom, prijavljeni su u vremenskoj povezanosti s unosom inhibitora PDE5. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno s primjenom inhibitora PDE5 ili s drugim faktorima.

##### Istodobna primjena alfa blokatora

Istodobna primjena alfa blokatora i avanafila može u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije zbog dodatnih vazodilacijskih učinaka (vidjeti dio 4.5). Pozornost valja obratiti na sljedeće:

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazu hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanafila.
- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.
- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

#### Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4, kao što su ketokonazol ili ritonavir (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

Sigurnost i djelotvornost Spedre u kombinaciji s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim liječenjima erektilne disfunkcije nisu ispitane. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne uzimaju Spedru u takvim kombinacijama.

#### Istodobno uzimanje alkohola

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Bolesnike valja savjetovati da istodobno uzimanje avanafila i alkohola može povećati vjerojatnost hipotenzije, omaglice ili sinkope. Liječnici bi također trebali savjetovati bolesnicima što napraviti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

#### Populacije koje nisu ispitane

Avanafil nije procjenjivan u bolesnika s erektilnom disfunkcijom zbog ozljede leđne moždine ili drugih neuroloških poremećaja te u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

##### *Nitrati*

Pokazalo se da avanafil u zdravih ispitanika pojača hipotenzivne učinke nitrata u usporedbi s placebom. Smatra se da je to rezultat kombiniranih učinaka nitrata i avanafila na metabolički put dušikova oksida/cGMP. Stoga je primjena avanafila kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskog nitrata ili donora dušikova oksida (poput amil-nitrita). U bolesnika koji je uzео avanafil unutar 12 sati, a primjena nitrata se smatra medicinski neophodnom u situaciji opasnoj po život, povećava se vjerojatnost da će nastupiti značajan i potencijalno opasan pad krvnog tlaka. U takvim okolnostima nitrata ipak valja primijeniti, ali samo pod pognim medicinskim nadzorom uz odgovarajuće hemodinamičko praćenje (vidjeti dio 4.3).

##### *Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka*

Kao vazodilatator, avanafil može sniziti sistemski krvni tlak. Ako se Spedra primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom koji snižava sistemski krvni tlak, dodatni učinci mogu imati rezultirati simptomatskom hipotenzijom (npr. omaglica, ošamućenost, sinkopa ili stanje blizu sinkope). U kliničkim ispitivanjima faze III, nisu opaženi događaji "hipotenzije" nego su opažene povremene epizode "omaglice" (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima faze III, opažena je jedna epizoda "sinkope" uz placebo i jedna uz avanafil u dozi od 100 mg.

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil.

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamičke interakcije s doksazosinom i tamsulozinom ispitane su u zdravih ispitanika u ukriženom ispitivanju koje je obuhvaćalo dva razdoblja. U bolesnika koji su primali stabilno liječenje doksazosinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, nakon doziranja avanafila bilo je 2,5 mmHg odnosno 6,0 mmHg. Ukupno 7/24 ispitanika imalo je vrijednosti ili smanjenja u odnosu na početne vrijednosti koje su bile od potencijalnog kliničkog značaja nakon doziranja avanafila (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali stabilno liječenje tamsulozinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, bila je nakon doziranja avanafila 3,6 mmHg odnosno 3,1 mmHg, a 5/24 ispitanika imalo je nakon doziranja avanafila vrijednosti ili smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti koja su bile od potencijalnog kliničkog značaja (vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni sinkopa ili drugi teški štetni događaji povezani sa sniženjem krvnog tlaka ni u jednoj skupini ispitanika.

#### *Antihipertenzivi osim alfa blokatora*

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placeboom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60%.

#### *Alkohol*

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije. U ispitivanju jednokratne doze s trostrukim ukrižavanjem u kojemu su se procjenjivali zdravi ispitanici, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka bila je značajno veća nakon primjene avanafila u kombinaciji s alkoholom nego nakon primjene samo avanafila (3,2 mmHg) ili samo alkohola (5,0 mmHg) (vidjeti dio 4.4).

#### *Druga liječenja za erektilnu disfunkciju*

Sigurnost i djelotvornost kombinacija avanafila i drugih inhibitora PDE5 ili drugih liječenja erektilne disfunkcije nisu ispitane (vidjeti dio 4.4).

#### Učinci drugih lijekova na avanafil

Avanafil je supstrat i većinom se metabolizira putem CYP3A4. Ispitivanja su pokazala da lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 mogu povećati izloženost avanafilu (vidjeti dio 4.2).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg dnevno), selektivni i visoko potentni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  jednokratne doze avanafila od 50 mg i izloženost (AUC) jednaku 3 puta odnosno 14 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Ritonavir (600 mg dvaput dnevno), visoko potentni inhibitor CYP3A4 koji također inhibira CYP2C9, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 50 mg približno 2 puta odnosno 13 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Slični učinci očekuju se i za druge snažne inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, nefazodon, sakvinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir i telitromicin). Posljedično tome, kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna

preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Iako specifične interakcije nisu bile ispitivane, drugi inhibitori CYP3A4, uključujući sok od grejpa, vjerojatno bi povećali izloženost avanafilu. Bolesnike valja savjetovati da izbjegavaju sok od grejpa 24 sata prije uzimanja avanafila.

#### *Supstrati CYP3A4*

Amlodipin (5 mg dnevno) je povećao  $C_{max}$  doze avanafila od 200 mg približno za 28%, a AUC-a za 60%. Ove promjene izloženosti ne smatraju se klinički značajnima. Jednokratna doza avanafila nije imala učinka na razine amlodipina u plazmi.

Iako specifične interakcije avanafila s rivaroksabanom i apiksabanom (oba supstrati CYP3A4) nisu ispitane, ne očekuje se interakcija.

#### *Induktori citokroma P450*

Nije procijenjen potencijalni učinak CYP induktora, osobito induktora CYP3A4 (npr. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital i rifampicin) na farmakokinetiku i djelotvornost avanafila. Ne preporučuje se istodobna primjena avanafila i CYP induktora jer to može smanjiti djelotvornost avanafila.

#### Učinci avanafila na druge lijekove

##### *Inhibicija citokroma P450*

U ispitivanjima avanafila *in vitro* na ljudskim mikrosomima jetre, avanafil je pokazao zanemariiv potencijal za interakcije lijekova s CYP1A1/2, 2A6, 2B6 i 2E1. Nadalje, metaboliti avanafila (M4, M16 i M27), također su pokazali minimalnu inhibiciju CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na temelju tih podataka, ne očekuje se da će avanafil imati značajan učinak na druge lijekove metabolizirane tim enzimima.

Budući da su podaci *in vitro* pokazali mogućnost interakcija avanafila sa CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, daljnja klinička ispitivanja s omeprazolom, roziglitazonom i desipraminom nisu otkrila klinički značajne interakcije sa CYP 2C19, 2C8/9 i 2D6.

##### *Indukcija citokroma P450*

Potencijalna indukcija CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 avanafilom, procijenjena u primarnim ljudskim hepatocitima *in vitro*, nije otkrila nikakvu mogućnost interakcije pri klinički značajnim koncentracijama.

##### *Transporteri*

Rezultati *in vitro* pokazali su skromnu mogućnost da avanafil djeluje kao supstrat P-gp i inhibitor P-gp s digoksinom kao supstratom pri koncentracijama nižim od izračunate intestinalne koncentracije. Nije poznato postoji li mogućnost da avanafil interferira s transportom drugih lijekova posredovanih P-gp.

Na temelju *in vitro* podataka, avanafil bi, u klinički značajnim koncentracijama, mogao biti inhibitor BCRP-a. U klinički značajnim koncentracijama avanafil nije inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

##### *Riocigvat*

Pretklinička ispitivanja su pokazala aditivni učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivni učinak inhibitora PDE5. U ispitivanoj populaciji nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom učinku ove kombinacije. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući avanafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

Nema podataka o upotrebi avanafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

### Plodnost

Nakon jednokratnih peroralnih doza avanafila od 200 mg nije bilo učinka na pokretljivost ili morfologiju spermija u zdravih dobrovoljaca.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima i odraslim muškarcima s blagom erektilnom disfunkcijom, dnevna primjena peroralne doze avanafila od 100 mg u periodu od 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Spedra ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici bi trebali biti svjesni kako reagiraju na Spedru prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil za Spedru temelji se na podacima za 2566 ispitanika izloženih avanafilu tijekom programa kliničkog razvoja. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, kongestija nosa i sinusa te bol u leđima. Sveukupni štetni događaji i nuspojave u ispitanika liječenih avanafilom bile su učestalije u ispitanika s indeksom tjelesne mase (BMI) <25 (ispitanici s normalnim BMI).

U dugotrajnom kliničkom ispitivanju, postotak bolesnika s nuspojavama smanjio se s duljim trajanjem izloženosti.

### Tablični popis nuspojava

U tablici ispod navedene su nuspojave opažene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prema učestalosti u skladu s MedDRA konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane opadajućim redoslijedom prema ozbiljnosti.

<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			gripa nazofaringitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			sezonska alergija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			giht
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			nesanica preuranjena ejakulacija

<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
			neprikladni afekt
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica sommelencija glavobolja prouzročena sinusima	psihomotorna hiperaktivnost
<b>Poremećaji oka</b>		zamućen vid	
<b>Srčani poremećaji</b>		palpitacije	angina pektoris tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	crvenilo uz osjećaj vrućine	navala vrućine	hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	kongestija nosa	kongestija sinusa dispneja pri naporu	rinoreja kongestija gornjeg respiratornog trakta epistaksa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		dispepsija mučnina povraćanje nelagoda u želucu	suha usta gastritis bol u donjem dijelu abdomena proljev
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima ukočenost mišića	bol u slabinskom području mialgija grčevi mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			polakizurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			poremećaj penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor	astenija bol u prsima bolest nalik gripi periferni edem
<b>Pretrage</b>		povišen jetreni enzim poremećaj u elektrokardiogramu povećana brzina srčanih otkucaja	povišen krvni tlak prisutna krv u urinu šum na srcu povišen antigen specifičan za prostatu povećana tjelesna težina povišen bilirubin u krvi povišen kreatinin u krvi povišena tjelesna temperatura

### Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

Nearterijska anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) i iznenadni gubitak sluha prijavljeni su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva (vidjeti dio 4.4).

Prijapizam je prijavljen u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva.

Hematurija, hematospermija i hemoragija penisa prijavljene su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5.

Hipotenzija je prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet uz druge inhibitore PDE5, a u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljena je omaglica, simptom obično uzrokovan sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Zdravi ispitanici dobili su jednokratnu dozu do 800 mg avanafila, dok su bolesnici dobili višekratne dnevne doze do 300 mg. Nuspojave su bile slične onima viđenim pri nižim dozama ali su stope incidencije i težina nuspojava bile povećane.

U slučajevima predoziranja treba primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi. Ne očekuje se da će bubrežna dijaliza ubrzati klirens jer je avanafil visoko vezan na proteine plazme i ne eliminira se mokraćom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.  
ATK oznaka: G04BE10

#### Mehanizam djelovanja

Avanafil je visoko selektivan i potentan reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). Kada seksualna stimulacija uzrokuje lokalno oslobađanje dušikova oksida, inhibicija PDE5 avanafilom stvara povišene razine cGMP u korpusu kavernozaumu penisa. To rezultira opuštanjem glatkih mišića i dotokom krvi u tkivo penisa što stvara erekciju. Avanafil nema učinka bez seksualne stimulacije.

#### Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je avanafil visoko selektivan za PDE5. Njegov učinak je potentniji na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze (>100 puta veći za PDE6; > 1000 puta veći za PDE4, PDE8 i PDE10; > 5000 puta veći za PDE2 i PDE7; > 10 000 puta veći za PDE1, PDE3, PDE9 i PDE11). Avanafil je > 100 puta potentniji za PDE5 nego za PDE6 koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Približno 20 000 puta veća selektivnost za PDE5 naspram PDE3, i enzim nađen u srcu i krvnim žilama, važni su jer je PDE3 uključen u kontrolu srčane kontraktilnosti.

U ispitivanju u kojemu se provodila pletizmografija penisa (RigiScan), avanafil u dozi od 200 mg izazvao je u nekih muškaraca erekcije koje su se smatrale dovoljnim za penetraciju (60% ukrućenosti prema RigiScanu) već 20 minuta nakon doziranja i sveukupni odgovor tih ispitanika na avanafil bio je statistički značajan u usporedbi s placebom u vremenskom intervalu od 20-40 minuta.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima avanafil je procjenjivan zbog svog učinka na sposobnost muškaraca s erektilnom disfunkcijom da postignu i održe erekciju dovoljnu za zadovoljavajuću spolnu aktivnost. Avanafil je procijenjen u 4 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na usporednim skupinama u trajanju do 3 mjeseca u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 i ED te u bolesnika s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa. U četvrtom se ispitivanju procjenjivao početak djelovanja avanafila u dvije doze (100 i 200 mg) s obzirom na udio pokušaja koji su rezultirali zadovoljavajućim spolnim odnosom po svakom ispitaniku. Ukupno 1774 bolesnika primilo je avanafil, prema potrebi, u dozama od 50 mg (u jednom ispitivanju), 100 mg i 200 mg (obje doze u četiri ispitivanja). Bolesnici su dobili upute da uzmu 1 dozu ispitivanog lijeka otprilike 30 minuta prije početka spolne aktivnosti. U četvrtom ispitivanju se bolesnike poticalo da pokušaju spolni odnos otprilike 15 minuta nakon uzimanja doze, kako bi se procijenio početak erektoženog učinka avanafila uzetog prema potrebi, u dozi od 100 i 200 mg.

Osim toga, podskupina bolesnika bila je uključena u otvoreni produžetak ispitivanja s 493 bolesnika koji su primali avanafil barem 6 mjeseci i 153 bolesnika koji su avanafil primali barem 12 mjeseci. Bolesnici su na početku raspoređeni na avanafil od 100 mg a u nekom trenutku tijekom ispitivanja mogli su tražiti da im se doza avanafila povisi na 200 mg ili snizi na 50 mg, ovisno o svom individualnom odgovoru na liječenje.

U svim ispitivanjima opaženo je statistički značajno poboljšanje svih primarnih mjera djelotvornosti za sve tri doze avanafila u usporedbi s placebom. Te su se razlike održale uz dugotrajno liječenje (u ispitivanjima u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom i ED, u muškaraca s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa te u otvorenom produžetku ispitivanja).

U općoj populaciji sa ED, srednja vrijednost postotka pokušaja koji su rezultirali uspješnim spolnim odnosom bila je približno 47%, 58% odnosno 59% za dozu 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg u skupinama koje su primale avanafil u usporedbi s približno 28% za placebo.

U muškaraca s dijabetes melitusom tipa 1 ili tipa 2, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 34% odnosno 40% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 21% za placebo skupinu.

U muškaraca sa ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 23% odnosno 26% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 9% za placebo skupinu.

U ispitivanju koje je procjenjivalo vrijeme do početka djelovanja, avanafil je pokazao statistički značajno poboljšanje što se tiče primarne varijable djelotvornosti (prosječni udio uspješnih odgovora po ispitaniku prema vremenu nakon primjene doze, prema upitniku *Sexual Encounter Profile 3 – SEP3*) u usporedbi s placebom, što je rezultiralo uspješnim spolnim odnosom otprilike 15 minuta nakon doziranja u 24,71% pokušaja uz dozu od 100 mg i 28,18% uz dozu od 200 mg u usporedbi s 13,78% na placebo.

U svim ključnim ispitivanjima avanafila, postotak uspješnih pokušaja spolnih odnosa bio je značajno viši za sve doze avanafila u usporedbi s placebom, za pokušaje u svim ispitivanim vremenskim intervalima poslije uzimanja doze.

#### Pedijatrijska populacija



Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spedra u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji erektilne disfunkcije (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Avanafil se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, uz medijan  $T_{max}$  od 30 do 45 minuta. Njegova farmakokinetika proporcionalna je dozi u čitavom preporučenom doznom rasponu. Eliminira se uglavnom metabolizmom putem jetre (uglavnom CYP3A4). Istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol i ritonavir) povezana je s povećanom izloženošću avanafilu u plazmi (vidjeti dio 4.5). Avanafil ima poluvijek od približno 6-17 sati.

### Apsorpcija

Avanafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije plazme dosegnute su unutar 0,5 do 0,75 sati od peroralnog doziranja natašte. Kada se avanafil uzme uz punomasni obrok, brzina apsorpcije se smanjuje s prosječnom odgodom  $T_{max}$  od 1,25 sati i prosječnim smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  od 39% (200 mg). Nije bilo učinka na opseg izloženosti (AUC). Smatra se da su male promjene u  $C_{max}$  za avanafil od minimalnog kliničkog značaja.

### Distribucija

Avanafil se približno 99% veže na proteine plazme. Vežanje proteina neovisno je o ukupnim koncentracijama djelatne tvari, dobi, funkciji bubrega i jetre. Nije nađeno da se avanafil akumulira u plazmi pri dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana. Na temelju mjerenja avanafila u spermi zdravih dobrovoljaca 45-90 minuta nakon doziranja, manje od 0,0002% primijenjene doze može se pojaviti u spermi bolesnika.

### Biotransformacija

Avanafil se uklanja uglavnom putem jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manje važan put). Koncentracije glavnih cirkulirajućih metabolita M4 i M16 u plazmi iznose približno 23% odnosno 29% koncentracije glavnog spoja. Metabolit M4 pokazuje profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan onome avanafila, a *in vitro* pokazuje snagu inhibicije za PDE5 od 18% one za avanafil. Stoga je M4 odgovoran za približno 4% ukupne farmakološke aktivnosti. Metabolit M16 je bio neaktivan protiv PDE5.

### Eliminacija

Avanafil se opsežno metabolizira u čovjeka. Nakon peroralne primjene, avanafil se izlučuje u obliku metabolita uglavnom u stolici (približno 63% primijenjene peroralne doze) a u manjoj mjeri u mokraći (približno 21% primijenjene peroralne doze).

### Druge posebne populacije

#### *Stariji muškarci*

Stariji bolesnici (65 godina ili više) imali su izloženost usporedivu onoj viđenoj u mlađih bolesnika (18-45 godina). Međutim, podaci za ispitanike starije od 70 godina su ograničeni.

#### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s blagim (klirens kreatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) i umjerenim (klirens kreatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) oštećenjem bubrega, farmakokinetike jednokratne doze avanafila od 200 mg nisu se promijenile. Nema dostupnih podataka za ispitanike s teškom insuficijencijom bubrega ili bubrežnom bolešću u završnoj fazi na hemodijalizi.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh A) imali su usporedivu izloženost kao i ispitanici s normalnom funkcijom jetre kada im je primijenjena jednokratna doza avanafila od 200 mg.

Nakon avanafila u dozi od 200 mg izloženost 4 sata poslije doze bila je niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s ispitanikom s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna

koncentracija i izloženost bile su slične onima opaženim nakon što su ispitanici s normalnom funkcijom jetre primili djelotvornu dozu avanafila od 100 mg.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala te toksičnosti za reprodukciju.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja štakora, smanjenje plodnosti i pokretljivosti spermija, promijenjenih ciklusa estrusa i povećanog postotka abnormalne sperme javljale su se pri dozi od 1000 mg/kg/dan, koja je u liječenih ženki i mužjaka uzrokovala roditeljsku toksičnost. Nisu uočeni učinci na plodnost ili parametre sperme pri dozama do 300 mg/kg/dan (u mužjaka štakora izloženost 9 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju vrijednosti AUC-a nevezanog avanafila u dozi od 200 mg). U miševa ili štakora liječenih dozama do 600 ili 1000 mg/kg/dan tijekom 2 godine nije bilo nalaza testisa povezanih s liječenjem, nije ih bilo ni u pasa liječenih avanafilom 9 mjeseci pri izloženostima 110 puta većim od ljudske izloženosti prema maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

U trudnih štakorica, nisu opaženi dokazi za teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 15 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup> u ispitanika od 60 kg). Pri dozama toksičnim za majke od 1000 mg/kg/dan (približno 49 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>), tjelesna težina fetusa se smanjila ali bez znakova teratogenosti. U trudnih kunića, teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost nisu opaženi pri dozama do 240 mg/kg/dan (približno 23 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>). U ispitivanju na kunićima, toksičnost u majki opažena je pri dozi od 240 mg/kg/dan.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, mladunci su pokazali perzistentna smanjenja u tjelesnoj težini pri dozi od 300 mg/kg/dan i višoj (otprilike 15 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>) i odgođen spolni razvoj pri dozi od 600 mg/kg/dan (približno 29 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol  
fumaratna kiselina  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana  
kalcijev karbonat  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri u kutijama od 2, 4, 8 i 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/841/004-007

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. lipanj 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## **1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 200 mg tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaka tableta sadrži 200 mg avanafila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Blijedožute ovalne tablete s oznakom „200“ na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

##### *Primjena u odraslih muškaraca*

Preporučena doza je 100 mg uzeta prema potrebi, otprilike 15 do 30 minuta prije spolne aktivnosti (vidjeti dio 5.1). Prema individualnoj djelotvornosti i podnošljivosti, dozu se može povećati na najvišu dozu od 200 mg ili smanjiti na dozu na 50 mg. Najveća preporučena učestalost doziranja je jednom na dan. Za odgovor na liječenje potrebna je seksualna stimulacija.

#### Posebne populacije

##### *Stariji muškarci (≥ 65 godina)*

U starijih bolesnika nisu potrebne prilagodbe doze. Dostupni su ograničeni podaci u starijih bolesnika u dobi od 70 godina i više.

##### *Oštećenje bubrega*

Prilagodbe doze nisu potrebne u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min). Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min, ali  $< 80$  ml/min), koji su bili uključeni u ispitivanja faze 3, pokazali su smanjenu djelotvornost u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega.

### *Oštećenje jetre*

Spedra je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Bolesnici s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A ili B) trebaju započeti liječenje s najnižom djelotvornom dozom, i prilagođavati dozu na temelju podnošljivosti.

### *Primjena u muškaraca s dijabetesom*

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

### *Pedijatrijska populacija*

Nema značajne primjene lijeka Spedra u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji erekcijske disfunkcije.

### *Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove*

#### *Istodobna primjena inhibitora CYP3A4*

Kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitora CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

U bolesnika koji se istodobno liječe umjerenim inhibitorima CYP3A4 (uključujući eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil), najviša preporučena doza avanafila ne smije prelaziti 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 48 sati (vidjeti dio 4.5).

### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Ako se Spedra uzima s hranom, početak djelovanja može biti odgođen u usporedbi početkom djelovanja natašte (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici koji primjenjuju bilo koji oblik organskog nitrata ili lijekovi koji su donori dušikova oksida (poput amil-nitrita) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući avanafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze poput riocigvata, je kontraindicirana, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s već postojećom kardiovaskularnom bolešću, prije propisivanja Spedre liječnici trebaju uzeti u obzir mogući rizik koji spolna aktivnost predstavlja za srce.

Primjena avanafila kontraindicirana je u:

- bolesnika koji su unutar zadnjih 6 mjeseci pretrpjeli infarkt miokarda, moždani udar ili po život opasnu aritmiju;
- bolesnika s hipotenzijom u mirovanju (krvni tlak < 90/50 mmHg) ili hipertenzijom (krvni tlak > 170/100 mmHg);
- bolesnika s nestabilnom anginom, anginom koja nastupa za vrijeme spolnog odnosa ili s kongestivnim zatajenjem srca kategoriziranom prema udruzi New York Heart Association kao klasa 2 ili više.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Bolesnici s gubitkom vida na jednom oku zbog nearterijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION), bez obzira je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

Bolesnici liječeni potentnim inhibitorima CYP3A4 (uključujući ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakvinavir i telitromicin) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Da bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i odredili mogući podležeći uzroci, prije razmatranja farmakološkog liječenja potrebno je uzeti anamnezu i provesti tjelesni pregled.

##### Kardiovaskularni status

Prije započinjanja bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije, liječnici moraju uzeti u obzir kardiovaskularni status svojih bolesnika jer je spolna aktivnost u određenoj mjeri povezana sa srčanim rizikom (vidjeti dio 4.3). Avanafil ima vazodilacijska svojstva što rezultira blagim i prolaznim sniženjima krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5), i kao takav pojačava hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula, npr. aortnom stenozom i idiopatskom hipertrofičnom subaortnom stenozom, mogu biti osjetljivi na djelovanje vazodilatatora, uključujući inhibitore PDE5.

##### Prijapizam

Bolesnike imaju erekcije koje traju 4 sata ili dulje (prijapizam) je potrebno upozoriti da odmah potraže medicinsku pomoć. Ako se prijavizam ne liječi odmah, može rezultirati oštećenjem tkiva penisa i trajnim gubitkom potencije. U bolesnika s anatomskom deformacijom penisa (kao što su angulacija kavernoza fibroza ili Peyronieova bolest) ili u bolesnika sa stanjima zbog kojih postoji veća mogućnost pojave prijavizma (kao što su anemija srpastih stanica, multipli mijelom ili leukemija) avanafil treba primjenjivati s oprezom.

##### Smetnje vida

Povezano s unosom drugih inhibitora PDE5 prijavljena su oštećenja vida i slučajevi nearerijske anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

##### Učinak na krvarenje

*In vitro* ispitivanja s ljudskim trombocitima pokazuju da inhibitori PDE5 nemaju učinak na agregaciju trombocita sami za sebe, ali u suprat terapijskim dozama pojačavaju antiagregacijski učinak donora dušikova oksida natrijeva nitroprusida. Čini se da u čovjeka inhibitori PDE5 ne utječu na vrijeme krvarenja sami ili u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom.

Nema informacija o sigurnosti primjene avanafila u bolesnika s poremećajima krvarenja ili aktivnom peptičkom ulceracijom. Stoga avanafil treba primijeniti u takvih bolesnika samo nakon pažljive procjene koristi i rizika.

##### Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

Bolesnike treba savjetovati da prekinu uzimati inhibitore PDE5, uključujući avanafil, i da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog smanjenja ili gubitka sluha. Ti događaji, koji mogu biti popraćeni tinitusom i omaglicom, prijavljeni su u vremenskoj povezanosti s unosom inhibitora PDE5. Nije moguće odrediti jesu li ti događaji povezani direktno s primjenom inhibitora PDE5 ili s drugim faktorima.

##### Istodobna primjena alfa blokatora

Istodobna primjena alfa blokatora i avanafila može u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije zbog dodatnih vazodilacijskih učinaka (vidjeti dio 4.5). Pozornost valja obratiti na sljedeće:

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazu hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanafila.
- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.
- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

#### Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4, kao što su ketokonazol ili ritonavir (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.5).

#### Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

Sigurnost i djelotvornost Spedre u kombinaciji s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim liječenjima erektilne disfunkcije nisu ispitane. Bolesnike je potrebno upozoriti da ne uzimaju Spedru u takvim kombinacijama.

#### Istodobno uzimanje alkohola

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Bolesnike valja savjetovati da istodobno uzimanje avanafila i alkohola može povećati vjerojatnost hipotenzije, omaglice ili sinkope. Liječnici bi također trebali savjetovati bolesnicima što napraviti u slučaju simptoma posturalne hipotenzije.

#### Populacije koje nisu ispitane

Avanafil nije procjenjivan u bolesnika s erektilnom disfunkcijom zbog ozljede leđne moždine ili drugih neuroloških poremećaja te u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega ili jetre.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

##### *Nitrati*

Pokazalo se da avanafil u zdravih ispitanika pojača hipotenzivne učinke nitrata u usporedbi s placebom. Smatra se da je to rezultat kombiniranih učinaka nitrata i avanafila na metabolički put dušikova oksida/cGMP. Stoga je primjena avanafila kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskog nitrata ili donora dušikova oksida (poput amil-nitrita). U bolesnika koji je uzео avanafil unutar 12 sati, a primjena nitrata se smatra medicinski neophodnom u situaciji opasnoj po život, povećava se vjerojatnost da će nastupiti značajan i potencijalno opasan pad krvnog tlaka. U takvim okolnostima nitrata ipak valja primijeniti, ali samo pod pognim medicinskim nadzorom uz odgovarajuće hemodinamičko praćenje (vidjeti dio 4.3).

##### *Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka*

Kao vazodilatator, avanafil može sniziti sistemski krvni tlak. Ako se Spedra primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekom koji snižava sistemski krvni tlak, dodatni učinci mogu imati rezultirati simptomatskom hipotenzijom (npr. omaglica, ošamućenost, sinkopa ili stanje blizu sinkope). U kliničkim ispitivanjima faze III, nisu opaženi događaji "hipotenzije" nego su opažene povremene epizode "omaglice" (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima faze III, opažena je jedna epizoda "sinkope" uz placebo i jedna uz avanafil u dozi od 100 mg.

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil.

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamičke interakcije s doksazosinom i tamsulozinom ispitane su u zdravih ispitanika u ukriženom ispitivanju koje je obuhvaćalo dva razdoblja. U bolesnika koji su primali stabilno liječenje doksazosinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, nakon doziranja avanafila bilo je 2,5 mmHg odnosno 6,0 mmHg. Ukupno 7/24 ispitanika imalo je vrijednosti ili smanjenja u odnosu na početne vrijednosti koje su bile od potencijalnog kliničkog značaja nakon doziranja avanafila (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su primali stabilno liječenje tamsulozinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, bila je nakon doziranja avanafila 3,6 mmHg odnosno 3,1 mmHg, a 5/24 ispitanika imalo je nakon doziranja avanafila vrijednosti ili smanjenja krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti koja su bile od potencijalnog kliničkog značaja (vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni sinkopa ili druge teški štetni događaji povezani sa sniženjem krvnog tlaka ni u jednoj skupini ispitanika.

#### *Antihipertenzivi osim alfa blokatora*

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placeboom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60%.

#### *Alkohol*

Konzumacija alkohola u kombinaciji s avanafilom može povećati mogućnost simptomatske hipotenzije. U ispitivanju jednokratne doze s trostrukim ukrižavanjem u kojemu su se procjenjivali zdravi ispitanici, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja dijastoličkog krvnog tlaka bila je značajno veća nakon primjene avanafila u kombinaciji s alkoholom nego nakon primjene samo avanafila (3,2 mmHg) ili samo alkohola (5,0 mmHg) (vidjeti dio 4.4).

#### *Druga liječenja za erektilnu disfunkciju*

Sigurnost i djelotvornost kombinacija avanafila i drugih inhibitora PDE5 ili drugih liječenja erektilne disfunkcije nisu ispitane (vidjeti dio 4.4).

#### Učinci drugih lijekova na avanafil

Avanafil je supstrat i većinom se metabolizira putem CYP3A4. Ispitivanja su pokazala da lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 mogu povećati izloženost avanafilu (vidjeti dio 4.2).

#### *Inhibitori CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg dnevno), selektivni i visoko potentni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  jednokratne doze avanafila od 50 mg i izloženost (AUC) jednaku 3 puta odnosno 14 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Ritonavir (600 mg dvaput dnevno), visoko potentni inhibitor CYP3A4 koji također inhibira CYP2C9, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 50 mg približno 2 puta odnosno 13 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 9 sati. Slični učinci očekuju se i za druge snažne inhibitore CYP3A4 (npr. itrakonazol, vorikonazol, klaritromicin, nefazodon, sakvinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir i telitromicin). Posljedično tome, kontraindicirana je istodobna primjena avanafila s potentnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je  $C_{max}$  i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna



preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

Iako specifične interakcije nisu bile ispitivane, drugi inhibitori CYP3A4, uključujući sok od grejpa, vjerojatno bi povećali izloženost avanafilu. Bolesnike valja savjetovati da izbjegavaju sok od grejpa 24 sata prije uzimanja avanafila.

#### *Supstrati CYP3A4*

Amlodipin (5 mg dnevno) je povećao  $C_{max}$  doze avanafila od 200 mg približno za 28%, a AUC-a za 60%. Ove promjene izloženosti ne smatraju se klinički značajnima. Jednokratna doza avanafila nije imala učinka na razine amlodipina u plazmi.

Iako specifične interakcije avanafila s rivaroksabanom i apiksabanom (oba supstrati CYP3A4) nisu ispitane, ne očekuje se interakcija.

#### *Induktori citokroma P450*

Nije procijenjen potencijalni učinak CYP induktora, osobito induktora CYP3A4 (npr. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital i rifampicin) na farmakokinetiku i djelotvornost avanafila. Ne preporučuje se istodobna primjena avanafila i CYP induktora jer to može smanjiti djelotvornost avanafila.

#### Učinci avanafila na druge lijekove

##### *Inhibicija citokroma P450*

U ispitivanjima avanafila *in vitro* na ljudskim mikrosomima jetre, avanafil je pokazao zanemariiv potencijal za interakcije lijekova s CYP1A1/2, 2A6, 2B6 i 2E1. Nadalje, metaboliti avanafila (M4, M16 i M27), također su pokazali minimalnu inhibiciju CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na temelju tih podataka, ne očekuje se da će avanafil imati značajan učinak na druge lijekove metabolizirane tim enzimima.

Budući da su podaci *in vitro* pokazali mogućnost interakcija avanafila sa CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, daljnja klinička ispitivanja s omeprazolom, roziglitazonom i desipraminom nisu otkrila klinički značajne interakcije sa CYP 2C19, 2C8/9 i 2D6.

##### *Indukcija citokroma P450*

Potencijalna indukcija CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 avanafilom, procijenjena u primarnim ljudskim hepatocitima *in vitro*, nije otkrila nikakvu mogućnost interakcije pri klinički značajnim koncentracijama.

##### *Transporteri*

Rezultati *in vitro* pokazali su skromnu mogućnost da avanafil djeluje kao supstrat P-gp i inhibitor P-gp s digoksinom kao supstratom pri koncentracijama nižim od izračunate intestinalne koncentracije. Nije poznato postoji li mogućnost da avanafil interferira s transportom drugih lijekova posredovanih P-gp.

Na temelju *in vitro* podataka, avanafil bi, u klinički značajnim koncentracijama, mogao biti inhibitor BCRP-a. U klinički značajnim koncentracijama avanafil nije inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

##### *Riocigvat*

Pretklinička ispitivanja su pokazala aditivni učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivni učinak inhibitora PDE5. U ispitivanoj populaciji nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom učinku ove kombinacije. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući avanafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

Nema podataka o upotrebi avanafila u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

### Plodnost

Nakon jednokratnih peroralnih doza avanafila od 200 mg nije bilo učinka na pokretljivost ili morfologiju spermija u zdravih dobrovoljaca.

U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima i odraslim muškarcima s blagom erektilnom disfunkcijom, dnevna primjena peroralne doze avanafila od 100 mg u periodu od 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Spedra ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljene omaglica i promjene vida, bolesnici bi trebali biti svjesni kako reagiraju na Spedru prije upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil za Spedru temelji se na podacima za 2566 ispitanika izloženih avanafilu tijekom programa kliničkog razvoja. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, crvenilo uz osjećaj vrućine, kongestija nosa i sinusa te bol u leđima. Sveukupni štetni događaji i nuspojave u ispitanika liječenih avanafilom bile su učestalije u ispitanika s indeksom tjelesne mase (BMI) <25 (ispitanici s normalnim BMI).

U dugotrajnom kliničkom ispitivanju, postotak bolesnika s nuspojavama smanjio se s duljim trajanjem izloženosti.

### Tablični popis nuspojava

U tablici ispod navedene su nuspojave opažene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prema učestalosti u skladu s MedDRA konvencijom: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane opadajućim redoslijedom prema ozbiljnosti.

<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			gripa nazofaringitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			sezonska alergija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			giht
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			nesanica preuranjena ejakulacija

<b>Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)</b>			
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>
			neprikladni afekt
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	omaglica somnolencija glavobolja prouzročena sinusima	psihomotorna hiperaktivnost
<b>Poremećaji oka</b>		zamućen vid	
<b>Srčani poremećaji</b>		palpitacije	angina pectoris tahikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	crvenilo uz osjećaj vrućine	navala vrućine	hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	kongestija nosa	kongestija sinusa dispneja pri naporu	rinoreja kongestija gornjeg respiratornog trakta epistaksa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		dispepsija mučnina povraćanje nelagoda u želucu	suha usta gastritis bol u donjem dijelu abdomena proljev
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima ukočenost mišića	bol u slabinskom području mialgija grčevi mišića
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			polakizurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			poremećaj penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor	astenija bol u prsima bolest nalik gripi periferni edem
<b>Pretrage</b>		povišen jetreni enzim poremećaj u elektrokardiogramu povećana brzina srčanih otkucaja	povišen krvni tlak prisutna krv u urinu šum na srcu povišen antigen specifičan za prostatu povećana tjelesna težina povišen bilirubin u krvi povišen kreatinin u krvi povišena tjelesna temperatura

### Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

Nearterijska anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) i iznenadni gubitak sluha prijavljeni su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva (vidjeti dio 4.4).

Prijapizam je prijavljen u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva.

Hematurija, hematospermija i hemoragija penisa prijavljene su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim inhibitorima PDE5.

Hipotenzija je prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet uz druge inhibitore PDE5, a u kliničkim ispitivanjima avanafila prijavljena je omaglica, simptom obično uzrokovan sniženjem krvnog tlaka (vidjeti dio 4.5).

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Zdravi ispitanici dobili su jednokratnu dozu do 800 mg avanafila, dok su bolesnici dobili višekratne dnevne doze do 300 mg. Nuspojave su bile slične onima viđenim pri nižim dozama ali su stope incidencije i težina nuspojava bile povećane.

U slučajevima predoziranja treba primijeniti standardne potporne mjere prema potrebi. Ne očekuje se da će bubrežna dijaliza ubrzati klirens jer je avanafil visoko vezan na proteine plazme i ne eliminira se mokraćom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.  
ATK oznaka: G04BE10

#### Mehanizam djelovanja

Avanafil je visoko selektivan i potentan reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). Kada seksualna stimulacija uzrokuje lokalno oslobađanje dušikova oksida, inhibicija PDE5 avanafilom stvara povišene razine cGMP u korpusu kavernozaumu penisa. To rezultira opuštanjem glatkih mišića i dotokom krvi u tkivo penisa što stvara erekciju. Avanafil nema učinka bez seksualne stimulacije.

#### Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je avanafil visoko selektivan za PDE5. Njegov učinak je potentniji na PDE5 nego na druge poznate fosfodiesteraze (>100 puta veći za PDE6; > 1000 puta veći za PDE4, PDE8 i PDE10; > 5000 puta veći za PDE2 i PDE7; > 10 000 puta veći za PDE1, PDE3, PDE9 i PDE11). Avanafil je > 100 puta potentniji za PDE5 nego za PDE6 koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Približno 20 000 puta veća selektivnost za PDE5 naspram PDE3, i enzim nađen u srcu i krvnim žilama, važni su jer je PDE3 uključen u kontrolu srčane kontraktilnosti.

U ispitivanju u kojemu se provodila pletizmografija penisa (RigiScan), avanafil u dozi od 200 mg izazvao je u nekih muškaraca erekcije koje su se smatrale dovoljnim za penetraciju (60% ukrućenosti prema RigiScanu) već 20 minuta nakon doziranja i sveukupni odgovor tih ispitanika na avanafil bio je statistički značajan u usporedbi s placebom u vremenskom intervalu od 20-40 minuta.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkim ispitivanjima avanafil je procjenjivan zbog svog učinka na sposobnost muškaraca s erektilnom disfunkcijom da postignu i održe erekciju dovoljnu za zadovoljavajuću spolnu aktivnost. Avanafil je procijenjen u 4 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na usporednim skupinama u trajanju do 3 mjeseca u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2 i ED te u bolesnika s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa. U četvrtom se ispitivanju procjenjivao početak djelovanja avanafila u dvije doze (100 i 200 mg) s obzirom na udio pokušaja koji su rezultirali zadovoljavajućim spolnim odnosom po svakom ispitaniku. Ukupno 1774 bolesnika primilo je avanafil, prema potrebi, u dozama od 50 mg (u jednom ispitivanju), 100 mg i 200 mg (obje doze u četiri ispitivanja). Bolesnici su dobili upute da uzmu 1 dozu ispitivanog lijeka otprilike 30 minuta prije početka spolne aktivnosti. U četvrtom ispitivanju se bolesnike poticalo da pokušaju spolni odnos oko 15 minuta nakon uzimanja doze, kako bi se procijenio početak erektoženog učinka avanafila uzetog prema potrebi, u dozi od 100 i 200 mg.

Osim toga, podskupina bolesnika bila je uključena u otvoreni produžetak ispitivanja s 493 bolesnika koji su primali avanafil barem 6 mjeseci i 153 bolesnika koji su avanafil primali barem 12 mjeseci. Bolesnici su na početku raspoređeni na avanafil od 100 mg a u nekom trenutku tijekom ispitivanja mogli su tražiti da im se doza avanafila povisi na 200 mg ili snizi na 50 mg, ovisno o svom individualnom odgovoru na liječenje.

U svim ispitivanjima opaženo je statistički značajno poboljšanje svih primarnih mjera djelotvornosti za sve tri doze avanafila u usporedbi s placebom. Te su se razlike održale uz dugotrajno liječenje (u ispitivanjima u općoj populaciji s ED, u bolesnika s dijabetesom i ED, u muškaraca s ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa te u otvorenom produžetku ispitivanja).

U općoj populaciji sa ED, srednja vrijednost postotka pokušaja koji su rezultirali uspješnim spolnim odnosom bila je približno 47%, 58% odnosno 59% za dozu 50 mg, 100 mg odnosno 200 mg u skupinama koje su primale avanafil u usporedbi s približno 28% za placebo.

U muškaraca s dijabetes melitusom tipa 1 ili tipa 2, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 34% odnosno 40% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 21% za placebo skupinu.

U muškaraca sa ED nakon bilateralne radikalne prostatektomije s očuvanjem neurovaskularnog snopa, srednja vrijednost postotka pokušaja koja je rezultirala uspješnim spolnim odnosom bila je približno 23% odnosno 26% za skupinu koja je primala 100 mg odnosno 200 mg avanafila, u usporedbi s približno 9% za placebo skupinu.

U ispitivanju koje je procjenjivalo vrijeme do početka djelovanja, avanafil je pokazao statistički značajno poboljšanje što se tiče primarne varijable djelotvornosti (prosječni udio uspješnih odgovora po ispitaniku prema vremenu nakon primjene doze, prema upitniku *Sexual Encounter Profile 3 – SEP3*) u usporedbi s placebom, što je rezultiralo uspješnim spolnim odnosom otprilike 15 minuta nakon doziranja u 24,71% pokušaja uz dozu od 100 mg i 28,18% uz dozu od 200 mg u usporedbi s 13,78% na placebo.

U svim ključnim ispitivanjima avanafila, postotak uspješnih pokušaja spolnih odnosa bio je značajno viši za sve doze avanafila u usporedbi s placebom, za pokušaje u svim ispitivanim vremenskim intervalima poslije uzimanja doze.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Spedra u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji erektilne disfunkcije (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Avanafil se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, uz medijan  $T_{max}$  od 30 do 45 minuta. Njegova farmakokinetika proporcionalna je dozi u čitavom preporučenom doznom rasponu. Eliminira se uglavnom metabolizmom putem jetre (uglavnom CYP3A4). Istodobna primjena potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazol i ritonavir) povezana je s povećanom izloženošću avanafilu u plazmi (vidjeti dio 4.5). Avanafil ima poluvijek od približno 6-17 sati.

### Apsorpcija

Avanafil se brzo apsorbira. Maksimalne opažene koncentracije plazme dosegnute su unutar 0,5 do 0,75 sati od peroralnog doziranja natašte. Kada se avanafil uzme uz punomasni obrok, brzina apsorpcije se smanjuje s prosječnom odgodom  $T_{max}$  od 1,25 sati i prosječnim smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  od 39% (200 mg). Nije bilo učinka na opseg izloženosti (AUC). Smatra se da su male promjene u  $C_{max}$  za avanafil od minimalnog kliničkog značaja.

### Distribucija

Avanafil se približno 99% veže na proteine plazme. Vežanje proteina neovisno je o ukupnim koncentracijama djelatne tvari, dobi, funkciji bubrega i jetre. Nije nađeno da se avanafil akumulira u plazmi pri dozi od 200 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana. Na temelju mjerenja avanafila u spermi zdravih dobrovoljaca 45-90 minuta nakon doziranja, manje od 0,0002% primijenjene doze može se pojaviti u spermi bolesnika.

### Biotransformacija

Avanafil se uklanja uglavnom putem jetrenih mikrosomalnih izoenzima CYP3A4 (glavni put) i CYP2C9 (manje važan put). Koncentracije glavnih cirkulirajućih metabolita M4 i M16 u plazmi iznose približno 23% odnosno 29% koncentracije glavnog spoja. Metabolit M4 pokazuje profil selektivnosti za fosfodiesteraze sličan onome avanafila, a *in vitro* pokazuje snagu inhibicije za PDE5 od 18% one za avanafil. Stoga je M4 odgovoran za približno 4% ukupne farmakološke aktivnosti. Metabolit M16 je bio neaktivan protiv PDE5.

### Eliminacija

Avanafil se opsežno metabolizira u čovjeka. Nakon peroralne primjene, avanafil se izlučuje u obliku metabolita uglavnom u stolici (približno 63% primijenjene peroralne doze) a u manjoj mjeri u mokraći (približno 21% primijenjene peroralne doze).

### Druge posebne populacije

#### *Stariji muškarci*

Stariji bolesnici (65 godina ili više) imali su izloženost usporedivu onoj viđenoj u mlađih bolesnika (18-45 godina). Međutim, podaci za ispitanike starije od 70 godina su ograničeni.

#### *Oštećenje bubrega*

U bolesnika s blagim (klirens kreatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) i umjerenim (klirens kreatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) oštećenjem bubrega, farmakokinetike jednokratne doze avanafila od 200 mg nisu se promijenile. Nema dostupnih podataka za ispitanike s teškom insuficijencijom bubrega ili bubrežnom bolešću u završnoj fazi na hemodijalizi.

#### *Oštećenje jetre*

Ispitanici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh A) imali su usporedivu izloženost kao i ispitanici s normalnom funkcijom jetre kada im je primijenjena jednokratna doza avanafila od 200 mg.

Nakon avanafila u dozi od 200 mg izloženost 4 sata poslije doze bila je niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s ispitanikom s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna

koncentracija i izloženost bile su slične onima opaženim nakon što su ispitanici s normalnom funkcijom jetre primili djelotvornu dozu avanafila od 100 mg.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala te toksičnosti za reprodukciju.

U ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja štakora, smanjenje plodnosti i pokretljivosti spermija, promijenjenih ciklusa estrusa i povećanog postotka abnormalne sperme javljale su se pri dozi od 1000 mg/kg/dan, koja je u liječenih ženki i mužjaka uzrokovala roditeljsku toksičnost. Nisu uočeni učinci na plodnost ili parametre sperme pri dozama do 300 mg/kg/dan (u mužjaka štakora izloženost 9 puta veća od izloženosti u ljudi na temelju vrijednosti AUC-a nevezanog avanafila u dozi od 200 mg). U miševa ili štakora liječenih dozama do 600 ili 1000 mg/kg/dan tijekom 2 godine nije bilo nalaza testisa povezanih s liječenjem, nije ih bilo ni u pasa liječenih avanafilom 9 mjeseci pri izloženostima 110 puta većim od ljudske izloženosti prema maksimalnoj preporučenoj dozi u ljudi (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD).

U trudnih štakorica, nisu opaženi dokazi za teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 15 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup> u ispitanika od 60 kg). Pri dozama toksičnim za majke od 1000 mg/kg/dan (približno 49 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>), tjelesna težina fetusa se smanjila ali bez znakova teratogenosti. U trudnih kunića, teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost nisu opaženi pri dozama do 240 mg/kg/dan (približno 23 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>). U ispitivanju na kunićima, toksičnost u majki opažena je pri dozi od 240 mg/kg/dan.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, mladunci su pokazali perzistentna smanjenja u tjelesnoj težini pri dozi od 300 mg/kg/dan i višoj (otprilike 15 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>) i odgođen spolni razvoj pri dozi od 600 mg/kg/dan (približno 29 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

manitol  
fumaratna kiselina  
hidroksipropilceluloza  
hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana  
kalcijev karbonat  
magnezijev stearat  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PCTFE/aluminijski blisteri u kutijama od 2, 4, 8 i 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/841/008-011

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. lipanj 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **DODATAK II**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA  
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Njemačka

ili

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

**DODATAK III**  
**OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČAVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 50 mg tablete  
avanafil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 50 mg avanafila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

4 tablete  
8 tableta  
12 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 50 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 50 mg tablete  
avanafil

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 100 mg tablete  
avanafil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 100 mg avanafila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

2 tablete  
4 tablete  
8 tableta  
12 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 100 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 100 mg tablete  
avanafil

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 200 mg tablete  
avanafil

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka tableta sadrži 200 mg avanafila.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

4 tablete  
8 tableta  
12 tableta  
2 tablete

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 200 mg

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 200 mg tablete  
avanafil

**2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Spedra 50 mg tablete

avanafil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Spedra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra
3. Kako uzimati lijek Spedra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Spedra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Spedra i za što se koristi

Spedra sadrži djelatnu tvar avanafil. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je lijek za odrasle muškarce koji pate od erektilne disfunkcije (također poznate i kao impotencija). To znači da ne možete postići, ili ne možete održati, odgovarajuću ukrućenost penisa za spolnu aktivnost.

Spedra djeluje tako da pomaže opuštanje krvnih žila u penisu. To povećava dotok krvi u penis i pomaže mu da zadrži tvrdoću i ukrućenost kada ste seksualno uzbuđeni. Spedra neće izliječiti Vaše stanje.

Važno je napomenuti da Spedra djeluje samo ako ste seksualno stimulirani. Vi i Vaša partnerica ili partner i dalje morate imati predigru kao pripremu za spolni čin - baš onako kako biste to radili da ne uzimate lijek kao pomoć.

Spedra Vam neće pomoći ako nemate erektilnu disfunkciju. Spedra nije za žene.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

##### Nemojte uzimati lijek Spedra:

- ako ste alergični na avanafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amilnitrit ili gliceril trinitrat; Spedra može povećati učinke tih lijekova i jako sniziti Vaš krvni tlak

- ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir ili atazanavir
- ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin
- ako imate ozbiljni srčani problem
- ako ste imali moždani udar ili srčani udar u zadnjih 6 mjeseci
- ako imate snižen krvni tlak ili povišen krvni tlak koji ne kontrolirate lijekovima
- ako imate bol u prsima (angina) ili dobijete bol u prsima za vrijeme spolnog odnosa
- ako imate ozbiljan problem s jetrom ili bubrežima
- ako imate gubitak vida na jednom oku zbog nedovoljnog priljeva krvi u oko (nearerijska ishemična optička neuropatija [NAION])
- ako u Vašoj obitelji postoje neki ozbiljni problemi s očima (kao retinitis pigmentosa)
- ako uzimate riocigvat. Taj lijek se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima zbog krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5 pojačavaju učinak tog lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku.

Nemojte uzeti lijek Spedra ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Spedra.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Spedra:

- ako imate tegobe sa srcem; za Vas bi moglo biti rizično imati spolni odnos
- ako patite od prijavizma, odnosno, to je erekcija koja traje 4 sata ili dulje; to se može dogoditi muškarcima sa stanjem poput bolesti srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije
- ako imate tjelesno stanje koje utječe na oblik penisa (kao što su angulacija, Peyronijeva bolest ili kavernoza fibroza)
- ako imate bilo kakav poremećaj krvarenja ili aktivne čireve želuca.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Teškoće s vidom ili sluhom

Neki muškarci koji uzimaju lijekove poput Spedre imali su probleme s vidom i sluhom – za više pojedinosti vidjeti „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. Nije poznato jesu li ti problemi izravno povezani sa Spedrom, drugim bolestima koje možda imate ili s kombinacijom čimbenika.

### **Djeca i adolescenti**

Lijek Spedra ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Spedra**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Tako je zbog toga što Spedra na neki način može utjecati djelovanje drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Spedra.

Osobito je važno da obavijestite liječnika i ne uzimate Spedru ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amil nitrit ili gliceril trinitrat. Pokazalo se da Spedra povećava učinke tih lijekova i jako snižuje krvni tlak. Također, nemojte uzimati Spedru ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ili atazanavir ili ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili



određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin (vidjeti početak dijela 2 'Nemojte uzimati lijek Spedra').

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- takozvane "alfa blokatore" – za probleme s prostatom ili za snižavanje povišenog krvnog tlaka
- lijekove za nepravilni srčani ritam („aritmija“) kao što su kinidin, prokainamid, amiodaron ili sotalol
- antibiotike protiv infekcija kao što je eritromicin
- fenobarbital ili primidon – za epilepsiju
- karbamazepin – za epilepsiju, za stabilizaciju raspoloženja ili za određene vrste bolova
- druge lijekove koji mogu smanjiti razgradnju lijeka Spedra u tijelu ("umjerene inhibitore CYP3A4“) uključujući amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil
- riocigvat.

Nemojte uzeti Spedru zajedno s drugim liječenjima za erektilnu disfunkciju kao što su sildenafil, tadalafil ili vardenafil.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Plodnost**

U zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na pokretljivost ili strukturu sperme nakon jednokratne doze avanafila od 200 mg uzete kroz usta.

Ponavljana primjena avanafila od 100 mg kroz usta kod zdravih dobrovoljaca i odraslih muškaraca s blagom erektilnom disfunkcijom tijekom 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

### **Spedra s pićem i alkoholom**

Sok od grejpa može povećati izloženost lijeku i treba ga izbjegavati unutar 24 sata prije nego što uzmete Spedru.

Pijenje alkohola u isto vrijeme kada ste uzeli Spedru može Vam povećati brzinu srčanih otkucaja i sniziti krvni tlak. Možete osjetiti omaglicu (osobito kada stojite), imati glavobolju ili osjetiti da Vam lupa srce u prsima (palpitacije). Alkoholna pića mogu također smanjiti Vašu sposobnost postizanja erekcije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Od Spedre možete osjećati omaglicu ili može utjecati na Vaš vid. Ako se to dogodi, ne upravljajte vozilima, ne vozite bicikl, ne rukujte alatima ili strojevima.

## **3. Kako uzimati lijek Spedra**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je tableta od 100 mg, prema potrebi. Ne smijete uzeti Spedru češće od jednom na dan. Može Vam biti dana doza od jedne tablete od 200 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je doza od 100 mg preslaba za Vas, ili doza od jedne tablete od 50 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je tableta od 100 mg prejaka za Vas. Prilagodbe doze mogu također biti potrebne ako se Spedra primjenjuje zajedno s određenim drugim lijekovima. Ako uzimate lijek kao što je eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ili verapamil ('umjereni inhibitori CYP3A4'), preporučena doza Spedre je tableta od 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 2 dana.

Spedru biste trebali uzeti otprilike 30 minuta prije spolnog odnosa. Upamtite da će Vam Spedra pomoći u postizanju erekcije samo ako ste seksualno stimulirani.

Spedra se može uzeti s hranom ili bez nje; ako se uzme s hranom trebat će joj duže da počne djelovati.

#### **Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše lijeka Spedra morate odmah obavijestiti liječnika. Možete dobiti više nuspojava nego obično i koje se mogu pogoršati.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni lijeka Spedra, pitajte svoga liječnika ili ljekarnika.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

**Prekinite s uzimanjem Spedre i odmah se obratite liječniku ako opazite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava - može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- erekcija koja ne prestaje („prijaizam“); ako dobijete erekciju koja traje dulje od 4 sata, to je potrebno liječiti što prije jer bi moglo dovesti do trajnog oštećenja penisa (uključujući i to da više ne biste mogli postići erekciju).
- zamućen vid.
- iznenadno smanjenje ili gubitak vida na jedno ili oba oka.
- iznenadno slabljenje sluha ili gubitak sluha (katkad možete također osjetiti omaglicu ili čuti zvonjavu u ušima).

Prekinite uzimati Spedru i obratite se odmah liječniku ako opazite neku od iznad navedenih ozbiljnih nuspojava.

##### **Ostale nuspojave uključuju:**

###### **Česte (mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba)**

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

###### **Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)**

- osjećaj omaglice
- osjećaj pospanosti ili velikog umora
- začepljeni sinusi
- bol u leđima
- navala vrućine
- osjećaj nedostatka zraka kada se naprežete
- promjene srčanih otkucaja vidljive na elektrokardiogramu (EKG-u)
- ubrzani srčani otkucaji
- osjećaj lupanja srca u prsima (palpitacije)
- probavne tegobe, mučnina ili povraćanje
- zamućen vid
- povišeni jetreni enzimi

###### **Rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)**

- gripa
- bolest nalik gripi

- pun nos ili curenje nosa
- peludna groznica
- začepljenost nosa, sinusa ili gornjeg dijela dišnih puteva
- giht
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- preuranjena ejakulacija
- čudan osjećaj
- osjećaj da ne možete biti mirni
- bol u prsima
- ozbiljna bol u prsima
- ubrzani srčani otkucaji
- povišen krvni tlak
- suha usta
- tupu bol u želucu ili žgaravica
- bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha
- proljev
- osip
- bol u donjem dijelu leđa ili jedna strana donjeg dijela prsiju
- stalni tupi ili povremeni jači bolovi u mišićima
- grčevi u mišićima
- učestalo mokrenje
- poremećaj penisa
- spontana erekcija bez seksualne stimulacije
- svrbež u području spolovila
- stalno prisutan osjećaj slabosti ili umora
- oticanje stopala ili gležnjeva
- povišen krvni tlak
- ružičasta ili crvena mokraća, krv u mokraći
- neprirodan dodatni zvuk na srcu
- poremećen nalaz krvi za prostatu dobiven pretragom koja se zove "PSA"
- poremećeni nalaz pretrage krvi za bilirubin, kemijske tvari koja se stvara normalnom razgradnjom crvenih krvnih stanica
- poremećeni nalaz pretrage krvi za kreatinin, kemijske tvari koja se izlučuje u mokraći i koja je mjera funkcije bubrega
- porast težine
- vrućica
- krvarenje iz nosa

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek Spedra**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Spedra sadrži

- Djelatna tvar je avanafil. Svaka tableta sadrži 50 mg avanfila.
- Ostali sastojci su manitol, fumaratna kiselina, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, kalcijev karbonat, magnezijev stearat i željezov oksid, žuti (E172).

### Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „50“ na jednoj strani. Tablete se nalaze u blister pakiranjima koja sadrže 4, 8, ili 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg

Proizvođač:

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Njemačka

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

#### **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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

**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 Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**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**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

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

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranicama Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Spedra 100 mg tablete

avanafil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Spedra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra
3. Kako uzimati lijek Spedra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Spedra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Spedra i za što se koristi

Spedra sadrži djelatnu tvar avanafil. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je lijek za odrasle muškarce koji pate od erektilne disfunkcije (također poznate i kao impotencija). To znači da ne možete postići, ili ne možete održati, odgovarajuću ukrućenost penisa za spolnu aktivnost.

Spedra djeluje tako da pomaže opuštanje krvnih žila u penisu. To povećava dotok krvi u penis i pomaže mu da zadrži tvrdoću i ukrućenost kada ste seksualno uzbuđeni. Spedra neće izliječiti Vaše stanje.

Važno je napomenuti da Spedra djeluje samo ako ste seksualno stimulirani. Vi i Vaša partnerica ili partner i dalje morate imati predigru kao pripremu za spolni čin - baš onako kako biste to radili da ne uzimate lijek kao pomoć.

Spedra Vam neće pomoći ako nemate erektilnu disfunkciju. Spedra nije za žene.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

##### Nemojte uzimati lijek Spedra:

- ako ste alergični na avanafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amilnitrit ili gliceril trinitrat; Spedra može povećati učinke tih lijekova i jako sniziti Vaš krvni tlak

- ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir ili atazanavir
- ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin
- ako imate ozbiljni srčani problem
- ako ste imali moždani udar ili srčani udar u zadnjih 6 mjeseci
- ako imate snižen krvni tlak ili povišen krvni tlak koji ne kontrolirate lijekovima
- ako imate bol u prsima (angina) ili dobijete bol u prsima za vrijeme spolnog odnosa
- ako imate ozbiljan problem s jetrom ili bubrežima
- ako imate gubitak vida na jednom oku zbog nedovoljnog priljeva krvi u oko (nearterijska ishemična optička neuropatija [NAION])
- ako u Vašoj obitelji postoje neki ozbiljni problemi s očima (kao retinitis pigmentosa)
- ako uzimate riocigvat. Taj lijek se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima zbog krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5 pojačavaju učinak tog lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku.

Nemojte uzeti lijek Spedra ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Spedra.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Spedra:

- ako imate tegobe sa srcem; za Vas bi moglo biti rizično imati spolni odnos
- ako patite od prijavizma, odnosno, to je erekcija koja traje 4 sata ili dulje; to se može dogoditi muškarcima sa stanjem poput bolesti srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije
- ako imate tjelesno stanje koje utječe na oblik penisa (kao što su angulacija, Peyroniejeva bolest ili kavernoza fibroza)
- ako imate bilo kakav poremećaj krvarenja ili aktivne čireve želuca.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Teškoće s vidom ili sluhom

Neki muškarci koji uzimaju lijekove poput Spedre imali su probleme s vidom i sluhom – za više pojedinosti vidjeti „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. Nije poznato jesu li ti problemi izravno povezani sa Spedrom, drugim bolestima koje možda imate ili s kombinacijom čimbenika.

### **Djeca i adolescenti**

Lijek Spedra ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Spedra**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Tako je zbog toga što Spedra na neki način može utjecati djelovanje drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Spedra.

Osobito je važno da obavijestite liječnika i ne uzimate Spedru ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amil nitrit ili gliceril trinitrat. Pokazalo se da Spedra povećava učinke tih lijekova i jako snižuje krvni tlak. Također, nemojte uzimati Spedru ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ili atazanavir ili ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili



određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin (vidjeti početak dijela 2 'Nemojte uzimati lijek Spedra').

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- takozvane "alfa blokatore" – za probleme s prostatom ili za snižavanje povišenog krvnog tlaka
- lijekove za nepravilni srčani ritam („aritmija“) kao što su kinidin, prokainamid, amiodaron ili sotalol
- antibiotike protiv infekcija kao što je eritromicin
- fenobarbital ili primidon – za epilepsiju
- karbamazepin – za epilepsiju, za stabilizaciju raspoloženja ili za određene vrste bolova
- druge lijekove koji mogu smanjiti razgradnju lijeka Spedra u tijelu ("umjerene inhibitore CYP3A4“) uključujući amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil
- riocigvat

Nemojte uzeti Spedru zajedno s drugim liječenjima za erektilnu disfunkciju kao što su sildenafil, tadalafil ili vardenafil.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Plodnost**

U zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na pokretljivost ili strukturu sperme nakon jednokratne doze avanafila od 200 mg uzete kroz usta.

Ponavljana primjena avanafila od 100 mg kroz usta kod zdravih dobrovoljaca i odraslih muškaraca s blagom erektilnom disfunkcijom tijekom 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

### **Spedra s pićem i alkoholom**

Sok od grejpa može povećati izloženost lijeku i treba ga izbjegavati unutar 24 sata prije nego što uzmete Spedru.

Pijenje alkohola u isto vrijeme kada ste uzeli Spedru može Vam povećati brzinu srčanih otkucaja i sniziti krvni tlak. Možete osjetiti omaglicu (osobito kada stojite), imati glavobolju ili osjetiti da Vam lupa srce u prsima (palpitacije). Alkoholna pića mogu također smanjiti Vašu sposobnost postizanja erekcije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Od Spedre možete osjećati omaglicu ili može utjecati na Vaš vid. Ako se to dogodi, ne upravljajte vozilima, ne vozite bicikl, ne rukujte alatima ili strojevima.

## **3. Kako uzimati lijek Spedra**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je tableta od 100 mg, prema potrebi. Ne smijete uzeti Spedru češće od jednom na dan. Može Vam biti dana doza od jedne tablete od 200 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je doza od 100 mg preslaba za Vas, ili doza od jedne tablete od 50 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je tableta od 100 mg prejaka za Vas. Prilagodbe doze mogu također biti potrebne ako se Spedra primjenjuje zajedno s određenim drugim lijekovima. Ako uzimate lijek kao što je eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ili verapamil ('umjereni inhibitori CYP3A4'), preporučena doza Spedre je tableta od 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 2 dana.

Spedru biste trebali uzeti otprilike 15 do 30 minuta prije spolnog odnosa. Upamtite da će Vam Spedra pomoći u postizanju erekcije samo ako ste seksualno stimulirani.

Spedra se može uzeti s hranom ili bez nje; ako se uzme s hranom trebat će joj duže da počne djelovati.

#### **Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše lijeka Spedra morate odmah obavijestiti liječnika. Možete dobiti više nuspojava nego obično i koje se mogu pogoršati.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni lijeka Spedra, pitajte svoga liječnika ili ljekarnika.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

**Prekinite s uzimanjem Spedre i odmah se obratite liječniku ako opazite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava - može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- erekcija koja ne prestaje („prijapizam“); ako dobijete erekciju koja traje dulje od 4 sata, to je potrebno liječiti što prije jer bi moglo dovesti do trajnog oštećenja penisa (uključujući i to da više ne biste mogli postići erekciju).
- zamućen vid.
- iznenadno smanjenje ili gubitak vida na jedno ili oba oka.
- iznenadno slabljenje sluha ili gubitak sluha (katkad možete također osjetiti omaglicu ili čuti zvonjavu u ušima).

Prekinite uzimati Spedru i obratite se odmah liječniku ako opazite neku od iznad navedenih ozbiljnih nuspojava.

##### **Ostale nuspojave uključuju:**

###### **Česte (mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba)**

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

###### **Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)**

- osjećaj omaglice
- osjećaj pospanosti ili velikog umora
- začepljeni sinusi
- bol u leđima
- navala vrućine
- osjećaj nedostatka zraka kada se naprežete
- promjene srčanih otkucaja vidljive na elektrokardiogramu (EKG-u)
- ubrzani srčani otkucaji
- osjećaj lupanja srca u prsima (palpitacije)
- probavne tegobe, mučnina ili povraćanje
- zamućen vid
- povišeni jetreni enzimi

###### **Rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)**

- gripa
- bolest nalik gripi
- pun nos ili curenje nosa
- peludna groznica
- začepljenost nosa, sinusa ili gornjeg dijela dišnih puteva
- giht
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- preuranjena ejakulacija
- čudan osjećaj
- osjećaj da ne možete biti mirni
- bol u prsima
- ozbiljna bol u prsima
- ubrzani srčani otkucaji
- povišen krvni tlak
- suha usta
- tupi bol u želucu ili žgaravica
- bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha
- proljev
- osip
- bol u donjem dijelu leđa ili jedna strana donjeg dijela prsiju
- stalni tupi ili povremeni jači bolovi u mišićima
- grčevi u mišićima
- učestalo mokrenje
- poremećaj penisa
- spontana erekcija bez seksualne stimulacije
- svrbež u području spolovila
- stalno prisutan osjećaj slabosti ili umora
- oticanje stopala ili gležnjeva
- povišen krvni tlak
- ružičasta ili crvena mokraća, krv u mokraći
- neprirodan dodatni zvuk na srcu
- poremećen nalaz krvi za prostatu dobiven pretragom koja se zove "PSA"
- poremećeni nalaz pretrage krvi za bilirubin, kemijske tvari koja se stvara normalnom razgradnjom crvenih krvnih stanica
- poremećeni nalaz pretrage krvi za kreatinin, kemijske tvari koja se izlučuje u mokraći i koja je mjera funkcije bubrega
- porast težine
- vrućica
- krvarenje iz nosa

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati lijek Spedra**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Spedra sadrži

- Djelatna tvar je avanafil. Svaka tableta sadrži 100 mg avanafila.
- Ostali sastojci su manitol, fumaratna kiselina, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, kalcijev karbonat, magnezijev stearat i željezov oksid, žuti (E172).

### Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „100“ na jednoj strani. Tablete se nalaze u blister pakovanjima koja sadrže 2, 4, 8, ili 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg

Proizvođač:  
Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Njemačka

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

#### **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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

**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 Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**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**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

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

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

### Spedra 200 mg tablete

avanafil

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Spedra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra
3. Kako uzimati lijek Spedra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Spedra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Spedra i za što se koristi

Spedra sadrži djelatnu tvar avanafil. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je lijek za odrasle muškarce koji pate od erektilne disfunkcije (također poznate i kao impotencija). To znači da ne možete postići, ili ne možete održati, odgovarajuću ukrućenost penisa za spolnu aktivnost.

Spedra djeluje tako da pomaže opuštanje krvnih žila u penisu. To povećava dotok krvi u penis i pomaže mu da zadrži tvrdoću i ukrućenost kada ste seksualno uzbuđeni. Spedra neće izliječiti Vaše stanje.

Važno je napomenuti da Spedra djeluje samo ako ste seksualno stimulirani. Vi i Vaša partnerica ili partner i dalje morate imati predigru kao pripremu za spolni čin - baš onako kako biste to radili da ne uzimate lijek kao pomoć.

Spedra Vam neće pomoći ako nemate erektilnu disfunkciju. Spedra nije za žene.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

##### Nemojte uzimati lijek Spedra:

- ako ste alergični na avanafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amilnitrit ili gliceril trinitrat; Spedra može povećati učinke tih lijekova i jako sniziti Vaš krvni tlak

- ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir ili atazanavir
- ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin
- ako imate ozbiljni srčani problem
- ako ste imali moždani udar ili srčani udar u zadnjih 6 mjeseci
- ako imate snižen krvni tlak ili povišen krvni tlak koji ne kontrolirate lijekovima
- ako imate bol u prsima (angina) ili dobijete bol u prsima za vrijeme spolnog odnosa
- ako imate ozbiljan problem s jetrom ili bubrežima
- ako imate gubitak vida na jednom oku zbog nedovoljnog priljeva krvi u oko (nearterijska ishemična optička neuropatija [NAION])
- ako u Vašoj obitelji postoje neki ozbiljni problemi s očima (kao retinitis pigmentosa)
- ako uzimate riocigvat. Taj lijek se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima zbog krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5 pojačavaju učinak tog lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku.

Nemojte uzeti lijek Spedra ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Spedra.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Spedra:

- ako imate tegobe sa srcem; za Vas bi moglo biti rizično imati spolni odnos
- ako patite od prijavizma, odnosno, to je erekcija koja traje 4 sata ili dulje; to se može dogoditi muškarcima sa stanjem poput bolesti srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije
- ako imate tjelesno stanje koje utječe na oblik penisa (kao što su angulacija, Peyroniejeva bolest ili kavernoza fibroza)
- ako imate bilo kakav poremećaj krvarenja ili aktivne čireve želuca.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### Teškoće s vidom ili sluhom

Neki muškarci koji uzimaju lijekove poput Spedre imali su probleme s vidom i sluhom – za više pojedinosti vidjeti „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. Nije poznato jesu li ti problemi izravno povezani sa Spedrom, drugim bolestima koje možda imate ili s kombinacijom čimbenika.

### **Djeca i adolescenti**

Lijek Spedra ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Spedra**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Tako je zbog toga što Spedra na neki način može utjecati djelovanje drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Spedra.

Osobito je važno da obavijestite liječnika i ne uzimate Spedru ako uzimate „nitratne“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amil nitrit ili gliceril trinitrat. Pokazalo se da Spedra povećava učinke tih lijekova i jako snižuje krvni tlak. Također, nemojte uzimati Spedru ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ili atazanavir ili ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili



određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin (vidjeti početak dijela 2 'Nemojte uzimati lijek Spedra').

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- takozvane "alfa blokatore" – za probleme s prostatom ili za snižavanje povišenog krvnog tlaka
- lijekove za nepravilni srčani ritam („aritmija“) kao što su kinidin, prokainamid, amiodaron ili sotalol
- antibiotike protiv infekcija kao što je eritromicin
- fenobarbital ili primidon – za epilepsiju
- karbamazepin – za epilepsiju, za stabilizaciju raspoloženja ili za određene vrste bolova
- druge lijekove koji mogu smanjiti razgradnju lijeka Spedra u tijelu ("umjerene inhibitore CYP3A4“) uključujući amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil
- riocigvat.

Nemojte uzeti Spedru zajedno s drugim liječenjima za erektilnu disfunkciju kao što su sildenafil, tadalafil ili vardenafil.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete Spedru. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Plodnost**

U zdravih dobrovoljaca nije bilo učinka na pokretljivost ili strukturu sperme nakon jednokratne doze avanafila od 200 mg uzete kroz usta.

Ponavljana primjena avanafila od 100 mg kroz usta kod zdravih dobrovoljaca i odraslih muškaraca s blagom erektilnom disfunkcijom tijekom 26 tjedana nije bila povezana s neželjenim učincima na koncentraciju, broj, pokretljivost ili morfologiju spermija.

### **Spedra s pićem i alkoholom**

Sok od grejpa može povećati izloženost lijeku i treba ga izbjegavati unutar 24 sata prije nego što uzmete Spedru.

Pijenje alkohola u isto vrijeme kada ste uzeli Spedru može Vam povećati brzinu srčanih otkucaja i sniziti krvni tlak. Možete osjetiti omaglicu (osobito kada stojite), imati glavobolju ili osjetiti da Vam lupa srce u prsima (palpitacije). Alkoholna pića mogu također smanjiti Vašu sposobnost postizanja erekcije.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Od Spedre možete osjećati omaglicu ili može utjecati na Vaš vid. Ako se to dogodi, ne upravljajte vozilima, ne vozite bicikl, ne rukujte alatima ili strojevima.

## **3. Kako uzimati lijek Spedra**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je tableta od 100 mg, prema potrebi. Ne smijete uzeti Spedru češće od jednom na dan. Može Vam biti dana doza od jedne tablete od 200 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je doza od 100 mg preslaba za Vas, ili doza od jedne tablete od 50 mg ako je Vaš liječnik odlučio da je tableta od 100 mg prejak za Vas. Prilagodbe doze mogu također biti potrebne ako se Spedra primjenjuje zajedno s određenim drugim lijekovima. Ako uzimate lijek kao što je eritromicin, amprenavir,

aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ili verapamil ('umjereni inhibitori CYP3A4'), preporučena doza Spedre je tableta od 100 mg, s razmakom između doza od najmanje 2 dana.

Spedru biste trebali uzeti otprilike 15 do 30 minuta prije spolnog odnosa. Upamtite da će Vam Spedra pomoći u postizanju erekcije samo ako ste seksualno stimulirani.

Spedra se može uzeti s hranom ili bez nje; ako se uzme s hranom trebat će joj duže da počne djelovati.

#### **Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali**

Ako ste uzeli previše lijeka Spedra morate odmah obavijestiti liječnika. Možete dobiti više nuspojava nego obično i koje se mogu pogoršati.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni lijeka Spedra, pitajte svoga liječnika ili ljekarnika.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

**Prekinite s uzimanjem Spedre i odmah se obratite liječniku ako opazite neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava - može Vam biti potrebno hitno medicinsko liječenje:**

- erekcija koja ne prestaje („pričajizam“); ako dobijete erekciju koja traje dulje od 4 sata, to je potrebno liječiti što prije jer bi moglo dovesti do trajnog oštećenja penisa (uključujući i to da više ne biste mogli postići erekciju).
- zamućen vid.
- iznenadno smanjenje ili gubitak vida na jedno ili oba oka.
- iznenadno slabljenje sluha ili gubitak sluha (katkad možete također osjetiti omaglicu ili čuti zvonjavu u ušima).

Prekinite uzimati Spedru i obratite se odmah liječniku ako opazite neku od iznad navedenih ozbiljnih nuspojava.

##### **Ostale nuspojave uključuju:**

###### **Česte (mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba)**

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

###### **Manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)**

- osjećaj omaglice
- osjećaj pospanosti ili velikog umora
- začepljeni sinusi
- bol u leđima
- navala vrućine
- osjećaj nedostatka zraka kada se naprežete
- promjene srčanih otkucaja vidljive na elektrokardiogramu (EKG-u)
- ubrzani srčani otkucaji
- osjećaj lupanja srca u prsima (palpitacije)
- probavne tegobe, mučnina ili povraćanje
- zamućen vid
- povišeni jetreni enzimi

### **Rijetke (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba)**

- gripa
- bolest nalik gripi
- pun nos ili curenje nosa
- peludna groznica
- začepljenost nosa, sinusa ili gornjeg dijela dišnih puteva
- giht
- teškoće sa spavanjem (nesanica)
- preuranjena ejakulacija
- čudan osjećaj
- osjećaj da ne možete biti mirni
- bol u prsima
- ozbiljna bol u prsima
- ubrzani srčani otkucaji
- povišen krvni tlak
- suha usta
- tupa bol u želucu ili žgaravica
- bol ili nelagoda u donjem dijelu trbuha
- proljev
- osip
- bol u donjem dijelu leđa ili jedna strana donjeg dijela prsiju
- stalni tupi ili povremeni jači bolovi u mišićima
- grčevi u mišićima
- učestalo mokrenje
- poremećaj penisa
- spontana erekcija bez seksualne stimulacije
- svrbež u području spolovila
- stalno prisutan osjećaj slabosti ili umora
- oticanje stopala ili gležnjeva
- povišen krvni tlak
- ružičasta ili crvena mokraća, krv u mokraći
- neprirodan dodatni zvuk na srcu
- poremećen nalaz krvi za prostatu dobiven pretragom koja se zove "PSA"
- poremećeni nalaz pretrage krvi za bilirubin, kemijske tvari koja se stvara normalnom razgradnjom crvenih krvnih stanica
- poremećeni nalaz pretrage krvi za kreatinin, kemijske tvari koja se izlučuje u mokraći i koja je mjera funkcije bubrega
- porast težine
- vrućica
- krvarenje iz nosa

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Spedra**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Spedra sadrži**

- Djelatna tvar je avanafil. Svaka tableta sadrži 200 mg avanafila.
- Ostali sastojci su manitol, fumaratna kiselina, hidroksipropilceluloza, nisko supstituirana hidroksipropilceluloza, kalcijev karbonat, magnezijev stearat i željezov oksid, žuti (E172).

### **Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja**

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „200“ na jednoj strani. Tablete se nalaze u blister pakovanjima koja sadrže 2, 4, 8, ili 12 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka i proizvođač**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg

Proizvođač:  
Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Njemačka

**ili**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

**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 Ireland Ltd  
Tel: +353 1 284 6744

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**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**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**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

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

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.