

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spedra 50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje avanafilum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté oválné tablety s vyraženým údajem „50” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

Aby byl přípravek Spedra účinný, je nutná sexuální stimulace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých mužů

Doporučenou dávku přípravku, která činí 100 mg, je třeba užít podle potřeby přibližně 15 až 30 minut před sexuální aktivitou (viz bod 5.1). V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na maximální dávku 200 mg nebo snížit na 50 mg. Přípravek se doporučuje užívat maximálně jednou denně. Pro dosažení reakce na léčbu je nutná sexuální stimulace.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U starších pacientů od 70 let věku je k dispozici jen omezené množství údajů.

Renální insuficience

U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. U pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), kteří byli zařazeni do studií III. fáze, byla zjištěna snížená účinnost v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Hepatální insuficience

U pacientů se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2.). U pacientů s mírnou až středně závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A nebo B) by měla být léčba zahájena minimální účinnou dávkou a dávkování upraveno podle snášenlivosti.

Použití u mužů s diabetem

U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Spedra u pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce.

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Souběžné podávání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří jsou současně léčeni středně silnými inhibitory CYP3A4 (včetně erythromycinu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu), nemá maximální doporučená dávka avanafilu překročit 100 mg s odstupem nejméně 48 hodin mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání. Pokud se přípravek Spedra užije s jídlem, může být nástup účinku pozdější než při užití nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (např. amylnitrit) (viz bod 4.5).

Současné užívání inhibitorů 5-fosfodiesterázy (PDE5), včetně avanafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může případně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří prodělali kardiovaskulární onemocnění, by měli lékaři před rozhodnutím o předepsání přípravku Spedra zvážit potenciální riziko srdečních příhod spojené se sexuální aktivitou.

Užívání avanafilu je kontraindikováno u těchto pacientů:

- pacienti, kteří v posledních 6 měsících prodělali infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo život ohrožující arytmií,
- pacienti s klidovou hypotenzí (krevní tlak < 90/50 mmHg) nebo hypertenzí (krevní tlak > 170/100 mmHg),
- pacienti s nestabilní anginou pectoris, anginou pectoris při pohlavním styku nebo pacienti s městnavým srdečním selháním zařazeným podle klasifikace NYHA (z angl. *New York Heart Association*) do třídy 2 nebo vyšší.

Pacienti se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C).

Pacienti se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Pacienti, kteří přišli o zrak u jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím inhibitoru PDE5 či nikoli (viz bod 4.4).

Pacienti se známými vrozenými degenerativními poruchami sítnice.

Pacienti, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je nutno zjistit anamnézu a provést lékařské vyšetření ke stanovení diagnózy erektilní dysfunkce a určit potenciální příčiny.

Kardiovaskulární funkce

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by lékaři měli posoudit kardiovaskulární funkci svých pacientů, protože sexuální aktivita je spojena s určitým stupněm rizika srdečních příhod (viz bod 4.3). Avanafil má vazodilatační vlastnosti, které vedou k mírnému a přechodnému poklesu krevního tlaku (viz bod 4.5), což zesiluje hypotenzní účinek nitrátů (viz bod 4.3). Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory, např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na působení vazodilatací, včetně inhibitorů PDE5.

Priapismus

Pacienty, u nichž dojde k erekci trvající 4 hodiny nebo déle (priapismus), je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pokud není priapismus ihned léčen, může dojít k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence. Avanafil by měl být používán s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova nemoc) nebo u pacientů s onemocněními, které mohou vést k priapismu (srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie).

Poruchy zraku

V souvislosti s užíváním inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) a případy neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Je nutné pacienta poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestal přípravek Spedra užívat a neprodleně vyhledal lékaře (viz bod 4.3).

Účinek na krvácení

In vitro studie s lidskými krevními destičkami ukazují, že inhibitory PDE5 nemají samy o sobě vliv na agregaci krevních destiček, ale v supratherapeutických dávkách zesilují antiagregační účinek donoru oxidu dusnatého, nitroprusidu sodného. Inhibitory PDE5, ať samotné, nebo v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, patrně nemají u člověka vliv na dobu krvácení.

Údaje o bezpečnosti podávání avanafilu pacientům s poruchami krvácivosti nebo aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto by měl být avanafil těmto pacientům podáván pouze po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik.

Zhoršení nebo náhlá ztráta sluchu

Pacienty je třeba poučit, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu přestali užívat inhibitory PDE5, včetně avanafilu, a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc. Tyto případy, které mohou být spojeny s tinitem a závratěmi, byly hlášeny v časové souvislosti s užitím inhibitorů PDE5. Nelze určit, zda mají tyto případy přímou souvislost s užíváním inhibitorů PDE5 nebo s jinými faktory.

Současné užívání alfa-blokátorů

Současné užívání alfa-blokátorů a avanafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii v důsledku aditivních vazodilatačních účinků (viz bod 4.5). Je nutno zvážit tato opatření:

- Před zahájením užívání přípravku Spedra by měli být pacienti při léčbě alfa-blokátory stabilní. Pacienti, kteří při léčbě samotnými alfa-blokátory vykazují hemodynamickou nestabilitu, jsou při souběžném užívání avanafilu vystaveni zvýšenému riziku symptomatické hypotenze.
- U pacientů, kteří při léčbě alfa-blokátory vykazují stabilitu, je třeba zahájit užívání avanafilu v nejnižší dávce 50 mg.

- U pacientů, kteří již užívají optimální dávku přípravku Spedra, je třeba zahájit léčbu alfa-blokátory v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfa-blokátoru může být při užívání avanafilu spojeno s dalším poklesem krevního tlaku.
- Bezpečnost kombinovaného užívání avanafilu a alfa-blokátorů mohou ovlivnit další faktory, včetně poklesu intravaskulárního objemu a účinku jiných antihypertenziv.

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Podávání avanafilu současně se silnými inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir, je kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Souběžné jiné léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Spedra s jinými inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána. Pacienti by měli být poučeni, aby přípravek Spedra v takových kombinacích neužívali.

Souběžné užívání s alkoholem

Konzumace alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost symptomatické hypotenze (viz bod 4.5). Pacienti by měli být poučeni, že souběžné užití avanafilu a alkoholu může zvýšit pravděpodobnost hypotenze, závratí nebo synkopy. Lékaři by měli pacienty poučit, co mají učinit v případě příznaků posturální hypotenze.

Populace, které nebyly zkoumány

Avanafil nebyl hodnocen u pacientů s erektilní dysfunkcí vyvolanou poraněním páteřní míchy nebo jinými neurologickými poruchami a u pacientů se závažnou renální nebo hepatální insuficiencí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciální farmakodynamické interakce s avanafilem

Nitráty

Bylo prokázáno, že avanafil v porovnání s placebem zvyšuje u zdravých osob hypotenzní účinky nitrátů. Předpokládá se, že se jedná o důsledek kombinovaných účinků nitrátů a avanafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cGMP. Proto je podávání avanafilu kontraindikováno u pacientů, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (jako je amylnitrit). U pacientů, kteří v posledních 12 hodinách užili avanafil a u kterých je z lékařského hlediska považováno podání nitrátů za nutné k záchraně života, existuje zvýšená pravděpodobnost významného a potenciálně nebezpečného poklesu krevního tlaku. Za takových okolností by měly být nitráty podány pouze pod bedlivým lékařským dohledem a za náležitých monitorování hemodynamiky (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky, které snižují systémový krevní tlak

Avanafil jakožto vazodilatancium může snižovat systémový krevní tlak. Pokud se přípravek Spedra užívá v kombinaci s jiným léčivým přípravkem, který snižuje systémový krevní tlak, mohou vést aditivní účinky k symptomatické hypotenzii (např. závratím, točení hlavy, synkopě nebo stavu blízkému synkopě). V klinických studiích III. fáze nedošlo k žádným příhodám „hypotenze“, byly však zaznamenány příležitostné epizody „závratí“ (viz bod 4.8). V klinických studiích III. fáze byla jedna epizoda „synkopy“ pozorována u placeba a jedna u avanafilu 100 mg.

Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory (např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou) a pacienti se závažným narušením autonomní kontroly krevního tlaku, mohou být zvláště citliví na působení vazodilancií včetně avanafilu (viz bod 4.4).

Alfa-blokátory

Hemodynamické interakce s doxazosinem a tamsulosinem byly zkoumány u zdravých osob ve zkřížené studii se dvěma fázemi. Po podání avanafilu pacientům, kteří při léčbě doxazosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo vestoje 2,5 mmHg a vleže 6,0 mmHg. Po podání avanafilu byly celkem u 7/24 zkoumaných osob zjištěny hodnoty, nebo pokles oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří při léčbě tamsulosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo po podání avanafilu vestoje 3,6 mmHg a vleže 3,1 mmHg a u 5/24 zkoumaných osob byly po podání avanafilu zjištěny hodnoty krevního tlaku, nebo pokles těchto hodnot oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

Antihypertenziva vyjma alfa-blokátorů

Byla provedena klinická studie, která hodnotila účinek avanafilu na zesílení účinků snižujících krevní tlak u vybraných antihypertenziv (amlodipin a enalapril). Výsledky ukázaly průměrný maximální pokles krevního tlaku vleže o 2/3 mmHg v porovnání s placebem při podávání enalaprilu a o 1/-1 mmHg při podávání amlodipinu při současném podávání avanafilu. Při podávání pouze enalaprilu a avanafilu byl rozdíl v maximálním poklesu diastolického krevního tlaku vleže oproti vstupní hodnotě statisticky významný a vstupní hodnoty se obnovily za 4 hodiny po podání avanafilu. U obou kohort došlo u jedné zkoumané osoby k poklesu krevního tlaku bez příznaků hypotenze, přičemž tento stav během jedné hodiny od svého vzniku vymizel. Avanafil nevykázal žádný účinek na farmakokinetiku amlodipinu, ale amlodipin zvýšil o 28 % maximální a o 60 % celkovou expozici avanafilu (viz bod 4.4).

Alkohol

Požítí alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost vzniku symptomatické hypotenze. Ve studii s jednorázovou dávkou, se třemi způsoby zkřížení, provedené u zdravých osob byl průměrný maximální pokles diastolického krevního tlaku významně větší po podání avanafilu v kombinaci s alkoholem než po podání samotného avanafilu (3,2 mmHg) nebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (viz bod 4.4).

Jiné možnosti léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací avanafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána (viz bod 4.4).

Účinky jiných látek na avanafil

Avanafil je substrát pro CYP3A4, kterým je převážně metabolizován. Ze studií vyplývá, že léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4, mohou zvyšovat expozici avanafilu (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a velmi silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje 3krát C_{max} a 14krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Ritonavir (600 mg dvakrát denně), velmi silný inhibitor CYP3A4, který rovněž inhibuje CYP2C9, zvyšuje přibližně 2krát C_{max} a 13krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Předpokládá se, že jiné silné inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, nefazodon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telithromycin) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je současné podání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Erythromycin (500 mg dvakrát denně), středně silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje přibližně 2násobně C_{max} a 3násobně expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 200 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 8 hodin. Předpokládá se, že jiné středně silné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je pacientům, kteří současně užívají středně silné inhibitory CYP3A4, doporučena maximální dávka avanafilu 100 mg, kterou nesmí užívat častěji než jednou za 48 hodin (viz bod 4.2).

Přestože nebyly hodnoceny konkrétní interakce, mohou expozici avanafilu zvyšovat také jiné inhibitory CYP3A4, včetně grapefruitového džusu. Pacienti by měli být poučeni, že v průběhu 24 hodin před užitím avanafilu by neměli pít grapefruitový džus.

Substrát CYP3A4

Amlodipin (5 mg denně) po jednorázové dávce 200 mg avanafilu zvyšuje C_{max} přibližně o 28 % a expozici (AUC) o 60 %. Tyto změny expozice nejsou považovány za klinicky významné. Jednorázová dávka avanafilu neměla žádný vliv na hladinu amlodipinu v plazmě.

Přestože interakce avanafilu s rivaroxabanem a apixabanem (oba substráty CYP3A4) nebyly specificky zkoumány, interakce se neočekávají.

Induktory cytochromu P450

Potenciální účinek induktorů CYP, zejména induktorů CYP3A4 (např. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital a rifampicin) na farmakokinetiku a účinnost avanafilu nebyl hodnocen. Souběžné užívání avanafilu a induktorů CYP se nedoporučuje, neboť může snižovat účinnost avanafilu.

Účinky avanafilu na jiné léčivé přípravky

Inhibice cytochromu P450

V *in vitro* studiích s lidskými jaterními mikrozomy vykázal avanafil nepatrnou možnost interakcí mezi léky u CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. Metabolity avanafilu (M4, M16 a M27) dále rovněž prokázaly minimální inhibici CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by měl avanafil významný vliv na jiné léčivé přípravky metabolizované těmito enzymy.

Od té doby, co z údajů *in vitro* vyplynuly možné interakce avanafilu s CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, neobjevily následné klinické studie s omeprazolem, rosiglitazonem a desipraminem žádné klinicky relevantní interakce s CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

Indukce cytochromu P450

Hodnocení možnosti indukce CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanofilem u primárních lidských hepatocytů *in vitro* neodhalilo žádné potenciální interakce v klinicky relevantních koncentracích.

Přenašeče

In vitro výsledky ukázaly mírný potenciál působení avanafilu jako substrátu P-gp a inhibitoru P-gp s dioxinem jako substrátem v koncentracích nižších, než je vypočítaná intestinální koncentrace. Možné narušení transportu jiných léčivých přípravků zprostředkované P-gp vyvolané avanofilem není známo.

Na základě *in vitro* dat by avanafil, v klinicky významných koncentracích, mohl být inhibítozem BCRP. Avanafil není inhibítozem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a BSEP v klinicky významných koncentracích.

Vliv avanafilu na jiné přenašeče není znám.

Riocigvát

Preklinické studie prokázaly aditivní účinek na snížení systémového krevního tlaku při kombinaci PDE5 inhibitorů s riocigvát. V klinických studiích riocigvát zvyšoval hypotenzní účinky PDE5 inhibitorů. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně avanafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Spedra není indikován k léčbě žen.

Žádné údaje o podávání avanafilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Žádné údaje o užívání avanafilu během kojení nejsou k dispozici.

Fertilita

U zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost ani morfologii spermií po užití jednorázové 200mg perorální dávky avanafilu.

V klinické studii provedené na zdravých dobrovolnících a dospělých mužích s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo denní podávání perorálních dávek 100 mg avanafilu po dobu 26 týdnů spojeno s nežádoucími účinky na koncentraci, počet, motilitu nebo morfologii spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spedra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že v rámci klinických studií s avanafilem byly hlášeny závratě a poruchy zraku, měli by pacienti znát své reakce na přípravek Spedra před tím, než budou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Spedra vychází z expozice 2566 osob avanafilu v klinickém vývojovém programu. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly bolest hlavy, zrudnutí, kongesce nosní sliznice a vedlejších nosních dutin a bolest zad. Celkově byly nežádoucí příhody a nežádoucí účinky při užívání avanafilu častější u osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) < 25 (tj. osob s normálním BMI).

V dlouhodobé klinické studii procento pacientů s nežádoucími účinky klesalo s prodlužující se dobou expozice.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje přehled nežádoucích účinků zaznamenaných v placebem kontrolovaných klinických studiích na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA. velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			Chřipka Nazofaryngitida
Poruchy imunitního systému			Sezonní alergie
Poruchy metabolismu a výživy			Dna
Psychiatrické poruchy			Nespavost Předčasná ejakulace Nepřiměřený afekt
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Ospalost Bolest vedlejších nosních dutin	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka		Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy		Palpitace	Angina pectoris Tachykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí	Návaly horka	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Kongesce vedlejších nosních dutin Dušnost při námaze	Rinorea Kongesce horních dýchacích cest Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie Nauzea Zvracení Nepříjemný pocit v žaludku	Sucho v ústech Gastritida Bolest v podbříšku Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad Svalové napětí	Bolest v tříslech Myalgie Svalové spasmy
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Poruchy penisu Spontánní erekce penisu Svědění genitálií
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Astenie Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce Periferní edém
Vyšetření		Zvýšené hladiny	Zvýšený krevní tlak

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
		jaterních enzymů Abnormální výsledky EKG Zvýšení srdeční frekvence	Přítomnost krve v moči Srdeční šelest Zvýšená hladina prostatického specifického antigenu Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená tělesná teplota

Popis vybraných nežádoucích účinků zjištěných u jiných inhibitorů PDE5

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) a náhlé ztráty sluchu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy (viz bod 4.4).

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů priapismu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy.

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů hematurie, hematospermie a krvácení z penisu.

U jiných inhibitorů PDE5 byla po uvedení na trh hlášena hypotenze a v případě avanafilu byly v klinických studiích hlášeny závratě, příznak, který je obvykle způsoben poklesem krevního tlaku (viz bod 4.5)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zdravým osobám byla podána jednorázová dávka až 800 mg avanafilu a pacientům byly podány opakované denní dávky až 300 mg. Nežádoucí účinky byly podobné jako u nižších dávek, avšak jejich incidence a závažnost byla vyšší.

V případech předávkování je nutno podle potřeby přijmout běžná podpurná opatření. Nepředpokládá se, že by hemodialýza urychlila clearance, protože avanafil se z velké části váže na plazmatické bílkoviny a není vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika; Léčiva používaná při poruchách erekce
 ATC kód: G04BE10

Mechanismus účinku

Avanafil je vysoce selektivní a silný reverzibilní inhibitor specifické fosfodiesterázy 5. typu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Jakmile sexuální stimulace vyvolá lokální uvolnění oxidu dusnatého, dojde díky inhibici PDE5 avanafilem ke zvýšení hladiny cGMP v *corpus cavernosum* penisu. Výsledkem je uvolnění hladkých svalů a prokrvení tkání penisu, což navodí erekci. Avanafil není účinný bez sexuální stimulace.

Farmakodynamické účinky

Ze studií *in vitro* vyplývá, že avanafil je silně selektivní k PDE5. Působí mnohem účinněji na PDE5 než na jiné známé fosfodiesterázy (100krát nižší účinek na PDE6; 1 000krát nižší účinek na PDE4, PDE8 a PDE10; 5 000krát nižší účinek na PDE2 a PDE7; 10 000krát nižší účinek na PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil má 100krát silnější účinek na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a umožňuje fototransdukcii. Důležitá je přibližně 20 000násobně vyšší selektivita pro PDE5 oproti PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a krevních cévách, protože PDE3 se podílí na řízení srdeční kontraktility.

Ve studii s penilní pletysmografií (RigiScan) vyvolal avanafil 200 mg erekce, které byly považovány za dostatečné pro průnik (60% tvrdost podle RigiScanu), u některých mužů již za 20 minut po podání dávky, a celková reakce těchto osob na avanafil byla v časovém intervalu 20–40 minut v porovnání s placebem statisticky významná.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích byl hodnocen účinek avanafilu na schopnost mužů s erektilní dysfunkcí dosáhnout a udržet erekci dostačující pro uspokojivou sexuální aktivitu. Avanafil byl hodnocen ve 4 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami, přičemž tyto studie trvaly až 3 měsíce a byla do nich zařazena obecná populace s erektilní dysfunkcí, pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu a s erektilní dysfunkcí a pacienti s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace. Čtvrtá studie zkoumala nástup účinku avanafilu při dvou dávkováních (100 a 200 mg) z hlediska podílu pokusů o pohlavní styk s uspokojivým zakončením u jednotlivců. Avanafil byl podáván celkem 1774 pacientům podle potřeby v dávkách 50 mg (jedna studie), 100 mg a 200 mg (čtyři studie). Pacienti byli poučeni, aby užili 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku přibližně 30 minut před zahájením sexuální aktivity. Ve čtvrté studii byli pacienti vyzváni, aby se pokusili o pohlavní styk přibližně 15 minut po užití dávky kvůli posouzení nástupu erektogenního účinku avanafilu v dávce 100 a 200 mg při užití podle potřeby.

Kromě toho byla do otevřené prodloužené studie zařazena podskupina pacientů. V rámci této studie byl avanafil podáván 493 pacientům po dobu nejméně 6 měsíců a 153 pacientům po dobu nejméně 12 měsíců. Pacientům byla zpočátku určena dávka avanafilu v množství 100 mg s tím, že na základě vlastní individuální reakce na léčbu mohli kdykoli během studie požádat o zvýšení dávky avanafilu až na 200 mg nebo o snížení na 50 mg.

Ve všech studiích bylo pozorováno statisticky významné zlepšení všech primárních parametrů účinnosti u všech tří dávek avanafilu v porovnání s placebem. Tyto rozdíly se zachovaly i při dlouhodobé léčbě (podle studií na obecné populaci s erektilní dysfunkcí, na pacientech s diabetem a erektilní dysfunkcí a na mužích s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace a podle otevřené prodloužené studie).

U obecné populace s erektilní dysfunkcí činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 % ve skupině užívající 50 mg avanafilu, 58 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 59 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 28 %.

U mužů s diabetes mellitus buď 1. nebo 2. typu činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 34 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 40 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 21 %.

U mužů s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 23 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 26 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 9 %.

Ve studii Time to onset bylo u avanafilu prokázáno statisticky významné zlepšení v primárním parametru účinnosti (průměrný podíl úspěšné odezvy podle času po užití dávky u jednotlivců, Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v porovnání s placebem, což se projevilo úspěšným stykem u 24,71 % pokusů při dávce 100 mg a 28,18 % pokusů při dávce 200 mg přibližně 15 minut po podání ve srovnání s 13,78 % ve skupině užívající placebo.

Ve všech pivotních studiích s avanafilem bylo procento úspěšných pokusů o pohlavní styk významně vyšší u všech dávek avanafilu v porovnání s placebem. Platí to pro všechny pokusy ve všech hodnocených časových intervalech po podání dávky.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spedra u všech podskupin pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Avanafil se po perorálním podání rychle vstřebává se středním T_{max} 30 až 45 minut. Jeho farmakokinetika je v doporučeném rozmezí dávky úměrná dávce. Je vylučován převážně metabolismem v játrech (hlavně CYP3A4). Souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu a ritonaviru) je spojeno se zvýšenou plazmatickou expozicí avanafilu (viz bod 4.5). Avanafil má terminální poločas přibližně 6–17 hodin.

Absorpce

Avanafil se rychle vstřebává. Maximální sledované plazmatické koncentrace je dosaženo za 0,5 až 0,75 hodiny po perorálním podání nalačno. Jestliže je avanafil podán s jídlem obsahujícím velké množství tuků, rychlost absorpce se sníží se středním zpožděním T_{max} o 1,25 hodiny a středním poklesem C_{max} o 39 % (200 mg). Nebyl zjištěn žádný účinek na rozsah expozice (AUC). Klinický význam malých změn C_{max} avanafilu je považován za minimální.

Distribuce

Přibližně 99 % avanafilu se naváže na plazmatické bílkoviny. Vazba na bílkoviny je nezávislá na celkové koncentraci léčivé látky, na věku a na funkci ledvin a jater. Při dávkování 200 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů nebyla zjištěna akumulace avanafilu v plazmě. Z měření avanafilu v semenu zdravých dobrovolníků 45–90 minut po podání dávky bylo zjištěno, že v semenu pacientů se může objevit méně než 0,0002 % podané dávky.

Biotransformace

Avanafil je vylučován převážně prostřednictvím jaterních mikrosomálních izoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Plazmatické koncentrace hlavních metabolitů, M4 a M16, v krevním oběhu dosahují přibližně 23 % (u M4) a 9 % (u M16) původní sloučeniny. Metabolit M4 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako avanafil a inhibiční sílu vůči PDE5 *in vitro* dosahující 18 % této síly u avanafilu. Proto lze M4 přičíst přibližně 4 % celkové farmakologické aktivity. Metabolit M16 byl vůči PDE5 neaktivní.

Eliminace

Avanafil je u člověka ve značné míře metabolizován. Po perorálním podání je avanafil vyloučen ve formě metabolitů převážně stolicí (přibližně 63 % podané perorální dávky) a v menším rozsahu močí (přibližně 21 % podané perorální dávky).

Jiné zvláštní populace

Starší osoby

Expozice starších pacientů (65 let a více) byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u mladších pacientů (18–45 let). Údaje o jedincích starších 70 let jsou však omezené.

Renální insuficience

U osob s mírnou (clearance kreatininu $\geq 50 - < 80$ ml/min) a středně závažnou (clearance kreatininu $\geq 30 - < 50$ ml/min) renální insuficiencí se farmakokinetika jednorázové dávky avanafilu 200 mg nezměnila. Údaje o podávání přípravku osobám se závažnou nedostatečností ledvin nebo konečným stadiem onemocnění ledvin s hemodialýzou nejsou k dispozici.

Hepatální insuficience

Osoby s mírnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A) měly po podání jednorázové dávky 200 mg avanafilu srovnatelnou expozici jako osoby s normální funkcí jater.

Expozice za 4 hodiny po podání dávky byla u osob se středně závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace B) po podání 200 mg avanafilu nižší v porovnání s osobami s normální funkcí jater. Maximální koncentrace a expozice byla podobná jako u osob s normální funkcí jater, kterým byla podána účinná dávka 100 mg avanafilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů došlo k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, narušení estrálních cyklů a ke zvýšenému podílu abnormálních spermií při dávce 1 000 mg/kg/den, což je dávka, která také vyvolala parentální toxicitu u zkoumaných samců i samic. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu ani na parametry spermatu v dávkách až 300 mg/kg/den (u samců potkanů 9násobek expozice člověka při dávce 200 mg podle AUC nevázané látky). Nebyly zjištěny žádné testikulární změny související s podáváním léku u myší a potkanů při dávkách až 600 nebo 1 000 mg/kg/den po dobu 2 let a rovněž žádné testikulární změny u psů, kterým byl avanafil podáván po dobu 9 měsíců při expozicích 110x vyšších než u člověka v maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD).

U březích samic potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 300 mg/kg/den (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m^2 u 60kg jedince). Při dávce 1 000 mg/kg/den, což je toxická dávka pro matku (přibližně 49x vyšší než MRHD na základě mg/m^2), došlo ke snížení tělesné hmotnosti plodu bez známek teratogenity. U březích samic králíků nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 240 mg/kg/den (přibližně 23x vyšší než MRHD na základě mg/m^2). Ve studii s králíky byla mateřská toxicita pozorována při dávce 240 mg/kg/den.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkaních mláďat došlo k přetrvávajícímu snížení tělesné hmotnosti při dávce 300 mg/kg/den a více (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m^2) a k opožděnému pohlavnímu vývoji při dávce 600 mg/kg/den (přibližně 29x vyšší než MRHD na základě mg/m^2).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina fumarová
Hyprolosa
Hyprolosa, částečně substituovaná
Uhlíčan vápenatý

Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al nebo PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 4x1, 8x1 a 12x1 tabletech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/841/001-003

EU/1/13/841/012-014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spedra 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje avanafilum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté oválné tablety s vyraženým údajem „100” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

Aby byl přípravek Spedra účinný, je nutná sexuální stimulace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých mužů

Doporučenou dávku přípravku, která činí 100 mg, je třeba užít podle potřeby přibližně 15 až 30 minut před sexuální aktivitou (viz bod 5.1). V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na maximální dávku 200 mg nebo snížit na 50 mg. Přípravek se doporučuje užívat maximálně jednou denně. Pro dosažení reakce na léčbu je nutná sexuální stimulace.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U starších pacientů od 70 let věku je k dispozici jen omezené množství údajů.

Renální insuficience

U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. U pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), kteří byli zařazeni do studií III. fáze, byla zjištěna snížená účinnost v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Hepatální insuficience

U pacientů se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2.). U pacientů s mírnou až středně závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A nebo B) by měla být léčba zahájena minimální účinnou dávkou a dávkování upraveno podle snášenlivosti.

Použití u mužů s diabetem

U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Spedra u pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce.

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Souběžné podávání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří jsou současně léčeni středně silnými inhibitory CYP3A4 (včetně erythromycinu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu), nemá maximální doporučená dávka avanafilu překročit 100 mg s odstupem nejméně 48 hodin mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání. Pokud se přípravek Spedra užije s jídlem, může být nástup účinku pozdější než při užití nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (např. amylnitrit) (viz bod 4.5).

Současné užívání inhibitorů 5-fosfodiesterázy (PDE5), včetně avanafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může případně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří prodělali kardiovaskulární onemocnění, by měli lékaři před rozhodnutím o předepsání přípravku Spedra zvážit potenciální riziko srdečních příhod spojené se sexuální aktivitou.

Užívání avanafilu je kontraindikováno u těchto pacientů:

- pacienti, kteří v posledních 6 měsících prodělali infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo život ohrožující arytmií,
- pacienti s klidovou hypotenzí (krevní tlak < 90/50 mmHg) nebo hypertenzí (krevní tlak > 170/100 mmHg),
- pacienti s nestabilní anginou pectoris, anginou pectoris při pohlavním styku nebo pacienti s městnavým srdečním selháním zařazeným podle klasifikace NYHA (z angl. *New York Heart Association*) do třídy 2 nebo vyšší.

Pacienti se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C).

Pacienti se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Pacienti, kteří přišli o zrak u jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím inhibitoru PDE5 či nikoli (viz bod 4.4).

Pacienti se známými vrozenými degenerativními poruchami sítnice.

Pacienti, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je nutno zjistit anamnézu a provést lékařské vyšetření ke stanovení diagnózy erektilní dysfunkce a určit potenciální příčiny.

Kardiovaskulární funkce

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by lékaři měli posoudit kardiovaskulární funkci svých pacientů, protože sexuální aktivita je spojena s určitým stupněm rizika srdečních příhod (viz bod 4.3). Avanafil má vazodilatační vlastnosti, které vedou k mírnému a přechodnému poklesu krevního tlaku (viz bod 4.5), což zesiluje hypotenzní účinek nitrátů (viz bod 4.3). Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory, např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na působení vazodilatancí, včetně inhibitorů PDE5.

Priapismus

Pacienty, u nichž dojde k erekci trvající 4 hodiny nebo déle (priapismus), je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pokud není priapismus ihned léčen, může dojít k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence. Avanafil by měl být používán s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova nemoc) nebo u pacientů s onemocněními, které mohou vést k priapismu (srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie).

Poruchy zraku

V souvislosti s užíváním inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) a případy neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Je nutné pacienta poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestal přípravek Spedra užívat a neprodleně vyhledal lékaře (viz bod 4.3).

Účinek na krvácení

In vitro studie s lidskými krevními destičkami ukazují, že inhibitory PDE5 nemají samy o sobě vliv na agregaci krevních destiček, ale v supratherapeutických dávkách zesilují antiagregační účinek donoru oxidu dusnatého, nitroprusidu sodného. Inhibitory PDE5, ať samotné, nebo v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, patrně nemají u člověka vliv na dobu krvácení.

Údaje o bezpečnosti podávání avanafilu pacientům s poruchami krvácivosti nebo aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto by měl být avanafil těmto pacientům podáván pouze po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik.

Zhoršení nebo náhlá ztráta sluchu

Pacienty je třeba poučit, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu přestali užívat inhibitory PDE5, včetně avanafilu, a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc. Tyto případy, které mohou být spojeny s tinitem a závratěmi, byly hlášeny v časové souvislosti s užitím inhibitorů PDE5. Nelze určit, zda mají tyto případy přímou souvislost s užíváním inhibitorů PDE5 nebo s jinými faktory.

Současné užívání alfa-blokátorů

Současné užívání alfa-blokátorů a avanafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii v důsledku aditivních vazodilatačních účinků (viz bod 4.5). Je nutno zvážit tato opatření:

- Před zahájením užívání přípravku Spedra by měli být pacienti při léčbě alfa-blokátory stabilní. Pacienti, kteří při léčbě samotnými alfa-blokátory vykazují hemodynamickou nestabilitu, jsou při souběžném užívání avanafilu vystaveni zvýšenému riziku symptomatické hypotenze.
- U pacientů, kteří při léčbě alfa-blokátory vykazují stabilitu, je třeba zahájit užívání avanafilu v nejnižší dávce 50 mg.

- U pacientů, kteří již užívají optimální dávku přípravku Spedra, je třeba zahájit léčbu alfa-blokátory v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfa-blokátoru může být při užívání avanafilu spojeno s dalším poklesem krevního tlaku.
- Bezpečnost kombinovaného užívání avanafilu a alfa-blokátorů mohou ovlivnit další faktory, včetně poklesu intravaskulárního objemu a účinku jiných antihypertenziv.

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Podávání avanafilu současně se silnými inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir, je kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Souběžné jiné léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Spedra s jinými inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána. Pacienti by měli být poučeni, aby přípravek Spedra v takových kombinacích neužívali.

Souběžné užívání s alkoholem

Konzumace alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost symptomatické hypotenze (viz bod 4.5). Pacienti by měli být poučeni, že souběžné užití avanafilu a alkoholu může zvýšit pravděpodobnost hypotenze, závratí nebo synkopy. Lékaři by měli pacienty poučit, co mají učinit v případě příznaků posturální hypotenze.

Populace, které nebyly zkoumány

Avanafil nebyl hodnocen u pacientů s erektilní dysfunkcí vyvolanou poraněním páteřní míchy nebo jinými neurologickými poruchami a u pacientů se závažnou renální nebo hepatální insuficiencí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciální farmakodynamické interakce s avanafilem

Nitráty

Bylo prokázáno, že avanafil v porovnání s placebem zvyšuje u zdravých osob hypotenzní účinky nitrátů. Předpokládá se, že se jedná o důsledek kombinovaných účinků nitrátů a avanafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cGMP. Proto je podávání avanafilu kontraindikováno u pacientů, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (jako je amylnitrit). U pacientů, kteří v posledních 12 hodinách užili avanafil a u kterých je z lékařského hlediska považováno podání nitrátů za nutné k záchraně života, existuje zvýšená pravděpodobnost významného a potenciálně nebezpečného poklesu krevního tlaku. Za takových okolností by měly být nitráty podány pouze pod bedlivým lékařským dohledem a za náležitých monitorování hemodynamiky (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky, které snižují systémový krevní tlak

Avanafil jakožto vazodilatancium může snižovat systémový krevní tlak. Pokud se přípravek Spedra užívá v kombinaci s jiným léčivým přípravkem, který snižuje systémový krevní tlak, mohou vést aditivní účinky k symptomatické hypotenzii (např. závratím, točení hlavy, synkopě nebo stavu blízkému synkopě). V klinických studiích III. fáze nedošlo k žádným příhodám „hypotenze“, byly však zaznamenány příležitostné epizody „závratí“ (viz bod 4.8). V klinických studiích III. fáze byla jedna epizoda „synkopy“ pozorována u placeba a jedna u avanafilu 100 mg.

Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory (např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou) a pacienti se závažným narušením autonomní kontroly krevního tlaku, mohou být zvláště citliví na působení vazodilatancií včetně avanafilu (viz bod 4.4).

Alfa-blokátory

Hemodynamické interakce s doxazosinem a tamsulosinem byly zkoumány u zdravých osob ve zkřížené studii se dvěma fázemi. Po podání avanafilu pacientům, kteří při léčbě doxazosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo vestoje 2,5 mmHg a vleže 6,0 mmHg. Po podání avanafilu byly celkem u 7/24 zkoumaných osob zjištěny hodnoty, nebo pokles oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří při léčbě tamsulosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo po podání avanafilu vestoje 3,6 mmHg a vleže 3,1 mmHg a u 5/24 zkoumaných osob byly po podání avanafilu zjištěny hodnoty krevního tlaku, nebo pokles těchto hodnot oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

Antihypertenziva vyjma alfa-blokátorů

Byla provedena klinická studie, která hodnotila účinek avanafilu na zesílení účinků snižujících krevní tlak u vybraných antihypertenziv (amlodipin a enalapril). Výsledky ukázaly průměrný maximální pokles krevního tlaku vleže o 2/3 mmHg v porovnání s placebem při podávání enalaprilu a o 1/-1 mmHg při podávání amlodipinu při současném podávání avanafilu. Při podávání pouze enalaprilu a avanafilu byl rozdíl v maximálním poklesu diastolického krevního tlaku vleže oproti vstupní hodnotě statisticky významný a vstupní hodnoty se obnovily za 4 hodiny po podání avanafilu. U obou kohort došlo u jedné zkoumané osoby k poklesu krevního tlaku bez příznaků hypotenze, přičemž tento stav během jedné hodiny od svého vzniku vymizel. Avanafil nevykázal žádný účinek na farmakokinetiku amlodipinu, ale amlodipin zvýšil o 28 % maximální a o 60 % celkovou expozici avanafilu (viz bod 4.4).

Alkohol

Požítí alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost vzniku symptomatické hypotenze. Ve studii s jednorázovou dávkou, se třemi způsoby zkřížení, provedené u zdravých osob byl průměrný maximální pokles diastolického krevního tlaku významně větší po podání avanafilu v kombinaci s alkoholem než po podání samotného avanafilu (3,2 mmHg) nebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (viz bod 4.4).

Jiné možnosti léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací avanafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána (viz bod 4.4).

Účinky jiných látek na avanafil

Avanafil je substrát pro CYP3A4, kterým je převážně metabolizován. Ze studií vyplývá, že léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4, mohou zvyšovat expozici avanafilu (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a velmi silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje 3krát C_{max} a 14krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Ritonavir (600 mg dvakrát denně), velmi silný inhibitor CYP3A4, který rovněž inhibuje CYP2C9, zvyšuje přibližně 2krát C_{max} a 13krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Předpokládá se, že jiné silné inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazol, vorikonazol, klarithromycin, nefazodon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telithromycin) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je současné podání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Erythromycin (500 mg dvakrát denně), středně silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje přibližně 2násobně C_{max} a 3násobně expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 200 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 8 hodin. Předpokládá se, že jiné středně silné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je pacientům, kteří současně užívají středně silné inhibitory CYP3A4, doporučena maximální dávka avanafilu 100 mg, kterou nesmí užívat častěji než jednou za 48 hodin (viz bod 4.2).

Přestože nebyly hodnoceny konkrétní interakce, mohou expozici avanafilu zvyšovat také jiné inhibitory CYP3A4, včetně grapefruitového džusu. Pacienti by měli být poučeni, že v průběhu 24 hodin před užitím avanafilu by neměli pít grapefruitový džus.

Substrát CYP3A4

Amlodipin (5 mg denně) po jednorázové dávce 200 mg avanafilu zvyšuje C_{max} přibližně o 28 % a expozici (AUC) o 60 %. Tyto změny expozice nejsou považovány za klinicky významné. Jednorázová dávka avanafilu neměla žádný vliv na hladinu amlodipinu v plazmě.

Přestože interakce avanafilu s rivaroxabanem a apixabanem (oba substráty CYP3A4) nebyly specificky zkoumány, interakce se neočekávají.

Induktory cytochromu P450

Potenciální účinek induktorů CYP, zejména induktorů CYP3A4 (např. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital a rifampicin) na farmakokinetiku a účinnost avanafilu nebyl hodnocen. Souběžné užívání avanafilu a induktorů CYP se nedoporučuje, neboť může snižovat účinnost avanafilu.

Účinky avanafilu na jiné léčivé přípravky

Inhibice cytochromu P450

V *in vitro* studiích s lidskými jaterními mikrozomy vykázal avanafil nepatrnou možnost interakcí mezi léky u CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. Metabolity avanafilu (M4, M16 a M27) dále rovněž prokázaly minimální inhibici CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by měl avanafil významný vliv na jiné léčivé přípravky metabolizované těmito enzymy.

Od té doby, co z údajů *in vitro* vyplynuly možné interakce avanafilu s CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, neobjevily následné klinické studie s omeprazolem, rosiglitazonem a desipraminem žádné klinicky relevantní interakce s CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

Indukce cytochromu P450

Hodnocení možnosti indukce CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanofilem u primárních lidských hepatocytů *in vitro* neodhalilo žádné potenciální interakce v klinicky relevantních koncentracích.

Přenašeče

In vitro výsledky ukázaly mírný potenciál působení avanafilu jako substrátu P-gp a inhibitoru P-gp s dioxinem jako substrátem v koncentracích nižších, než je vypočítaná intestinální koncentrace. Možné narušení transportu jiných léčivých přípravků zprostředkované P-gp vyvolané avanofilem není známo.

Na základě *in vitro* dat by avanafil, v klinicky významných koncentracích, mohl být inhibítozem BCRP. Avanafil není inhibítozem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a BSEP v klinicky významných koncentracích.

Vliv avanafilu na jiné přenašeče není znám.

Riocigvát

Preklinické studie prokázaly aditivní účinek na snížení systémového krevního tlaku při kombinaci PDE5 inhibitorů s riocigvát. V klinických studiích riocigvát zvyšoval hypotenzní účinky PDE5 inhibitorů. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně avanafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Spedra není indikován k léčbě žen.

Žádné údaje o podávání avanafilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Žádné údaje o užívání avanafilu během kojení nejsou k dispozici.

Fertilita

U zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost ani morfologii spermií po užití jednorázové 200mg perorální dávky avanafilu.

V klinické studii provedené na zdravých dobrovolnících a dospělých mužích s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo denní podávání perorálních dávek 100 mg avanafilu po dobu 26 týdnů spojeno s nežádoucími účinky na koncentraci, počet, motilitu nebo morfologii spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spedra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že v rámci klinických studií s avanafilem byly hlášeny závratě a poruchy zraku, měli by pacienti znát své reakce na přípravek Spedra před tím, než budou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Spedra vychází z expozice 2566 osob avanafilu v klinickém vývojovém programu. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly bolest hlavy, zrudnutí, kongesce nosní sliznice a vedlejších nosních dutin a bolest zad. Celkově byly nežádoucí příhody a nežádoucí účinky při užívání avanafilu častější u osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) < 25 (tj. osob s normálním BMI).

V dlouhodobé klinické studii procento pacientů s nežádoucími účinky klesalo s prodlužující se dobou expozice.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje přehled nežádoucích účinků zaznamenaných v placebem kontrolovaných klinických studiích na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA. velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			Chřipka Nazofaryngitida
Poruchy imunitního systému			Sezonní alergie
Poruchy metabolismu a výživy			Dna
Psychiatrické poruchy			Nespavost Předčasná ejakulace Nepřiměřený afekt
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Ospalost Bolest vedlejších nosních dutin	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka		Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy		Palpitace	Angina pectoris Tachykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí	Návaly horka	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Kongesce vedlejších nosních dutin Dušnost při námaze	Rinorea Kongesce horních dýchacích cest Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie Nauzea Zvracení Nepříjemný pocit v žaludku	Sucho v ústech Gastritida Bolest v podbříšku Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest zad Svalové napětí	Bolest v tříselech Myalgie Svalové spasmy
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Poruchy penisu Spontánní erekce penisu Svědění genitálií
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Astenie Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce Periferní edém
Vyšetření		Zvýšené hladiny	Zvýšený krevní tlak

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
		jaterních enzymů Abnormální výsledky EKG Zvýšení srdeční frekvence	Přítomnost krve v moči Srdeční šelest Zvýšená hladina prostatického specifického antigenu Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená tělesná teplota

Popis vybraných nežádoucích účinků zjištěných u jiných inhibitorů PDE5

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) a náhlé ztráty sluchu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy (viz bod 4.4).

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů priapismu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy.

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů hematurie, hematospermie a krvácení z penisu.

U jiných inhibitorů PDE5 byla po uvedení na trh hlášena hypotenze a v případě avanafilu byly v klinických studiích hlášeny závratě, příznak, který je obvykle způsoben poklesem krevního tlaku (viz bod 4.5)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zdravým osobám byla podána jednorázová dávka až 800 mg avanafilu a pacientům byly podány opakované denní dávky až 300 mg. Nežádoucí účinky byly podobné jako u nižších dávek, avšak jejich incidence a závažnost byla vyšší.

V případech předávkování je nutno podle potřeby přijmout běžná podpůrná opatření. Nepředpokládá se, že by hemodialýza urychlila clearance, protože avanafil se z velké části váže na plazmatické bílkoviny a není vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika; Léčiva používaná při poruchách erekce
 ATC kód: G04BE10.

Mechanismus účinku

Avanafil je vysoce selektivní a silný reverzibilní inhibitor specifické fosfodiesterázy 5. typu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Jakmile sexuální stimulace vyvolá lokální uvolnění oxidu dusnatého, dojde díky inhibici PDE5 avanafilem ke zvýšení hladiny cGMP v *corpus cavernosum* penisu. Výsledkem je uvolnění hladkých svalů a prokrvení tkání penisu, což navodí erekci. Avanafil není účinný bez sexuální stimulace.

Farmakodynamické účinky

Ze studií *in vitro* vyplývá, že avanafil je silně selektivní k PDE5. Působí mnohem účinněji na PDE5 než na jiné známé fosfodiesterázy (100krát nižší účinek na PDE6; 1 000krát nižší účinek na PDE4, PDE8 a PDE10; 5 000krát nižší účinek na PDE2 a PDE7; 10 000krát nižší účinek na PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil má 100krát silnější účinek na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a umožňuje fototransdukcí. Důležitá je přibližně 20 000násobně vyšší selektivita pro PDE5 oproti PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a krevních cévách, protože PDE3 se podílí na řízení srdeční kontraktility.

Ve studii s penilní pletysmografií (RigiScan) vyvolal avanafil 200 mg erekce, které byly považovány za dostatečné pro průnik (60% tvrdost podle RigiScanu), u některých mužů již za 20 minut po podání dávky, a celková reakce těchto osob na avanafil byla v časovém intervalu 20–40 minut v porovnání s placebem statisticky významná.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích byl hodnocen účinek avanafilu na schopnost mužů s erektilní dysfunkcí dosáhnout a udržet erekci dostačující pro uspokojivou sexuální aktivitu. Avanafil byl hodnocen ve 4 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami, přičemž tyto studie trvaly až 3 měsíce a byla do nich zařazena obecná populace s erektilní dysfunkcí, pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu a s erektilní dysfunkcí a pacienti s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace. Čtvrtá studie zkoumala nástup účinku avanafilu při dvou dávkováních (100 a 200 mg) z hlediska podílu pokusů o pohlavní styk s uspokojivým zakončením u jednotlivců. Avanafil byl podáván celkem 1774 pacientům podle potřeby v dávkách 50 mg (jedna studie), 100 mg a 200 mg (čtyři studie). Pacienti byli poučeni, aby užili 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku přibližně 30 minut před zahájením sexuální aktivity. Ve čtvrté studii byli pacienti vyzváni, aby se pokusili o pohlavní styk přibližně 15 minut po užití dávky kvůli posouzení nástupu erektogenního účinku avanafilu v dávce 100 a 200 mg při užití podle potřeby.

Kromě toho byla do otevřené prodloužené studie zařazena podskupina pacientů. V rámci této studie byl avanafil podáván 493 pacientům po dobu nejméně 6 měsíců a 153 pacientům po dobu nejméně 12 měsíců. Pacientům byla zpočátku určena dávka avanafilu v množství 100 mg s tím, že na základě vlastní individuální reakce na léčbu mohli kdykoli během studie požádat o zvýšení dávky avanafilu až na 200 mg nebo o snížení na 50 mg.

Ve všech studiích bylo pozorováno statisticky významné zlepšení všech primárních parametrů účinnosti u všech tří dávek avanafilu v porovnání s placebem. Tyto rozdíly se zachovaly i při dlouhodobé léčbě (podle studií na obecné populaci s erektilní dysfunkcí, na pacientech s diabetem a erektilní dysfunkcí a na mužích s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace a podle otevřené prodloužené studie).

U obecné populace s erektilní dysfunkcí činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 % ve skupině užívající 50 mg avanafilu, 58 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 59 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 28 %.

U mužů s diabetes mellitus buď 1. nebo 2. typu činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 34 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 40 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 21 %.

U mužů s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 23 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 26 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 9 %.

Ve studii Time to onset bylo u avanafilu prokázáno statisticky významné zlepšení v primárním parametru účinnosti (průměrný podíl úspěšné odezvy podle času po užití dávky u jednotlivců, Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v porovnání s placebem, což se projevilo úspěšným stykem u 24,71 % pokusů při dávce 100 mg a 28,18 % pokusů při dávce 200 mg přibližně 15 minut po podání ve srovnání s 13,78 % ve skupině užívající placebo.

Ve všech pivotních studiích s avanafilem bylo procento úspěšných pokusů o pohlavní styk významně vyšší u všech dávek avanafilu v porovnání s placebem. Platí to pro všechny pokusy ve všech hodnocených časových intervalech po podání dávky.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spedra u všech podskupin pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Avanafil se po perorálním podání rychle vstřebává se středním T_{max} 30 až 45 minut. Jeho farmakokinetika je v doporučeném rozmezí dávky úměrná dávce. Je vylučován převážně metabolismem v játrech (hlavně CYP3A4). Souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu a ritonaviru) je spojeno se zvýšenou plazmatickou expozicí avanafilu (viz bod 4.5). Avanafil má terminální poločas přibližně 6–17 hodin.

Absorpce

Avanafil se rychle vstřebává. Maximální sledované plazmatické koncentrace je dosaženo za 0,5 až 0,75 hodiny po perorálním podání nalačno. Jestliže je avanafil podán s jídlem obsahujícím velké množství tuků, rychlost absorpce se sníží se středním zpožděním T_{max} o 1,25 hodiny a středním poklesem C_{max} o 39 % (200 mg). Nebyl zjištěn žádný účinek na rozsah expozice (AUC). Klinický význam malých změn C_{max} avanafilu je považován za minimální.

Distribuce

Přibližně 99 % avanafilu se naváže na plazmatické bílkoviny. Vazba na bílkoviny je nezávislá na celkové koncentraci léčivé látky, na věku a na funkci ledvin a jater. Při dávkování 200 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů nebyla zjištěna akumulace avanafilu v plazmě. Z měření avanafilu v semenu zdravých dobrovolníků 45–90 minut po podání dávky bylo zjištěno, že v semenu pacientů se může objevit méně než 0,0002 % podané dávky.

Biotransformace

Avanafil je vylučován převážně prostřednictvím jaterních mikrosomálních izoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Plazmatické koncentrace hlavních metabolitů, M4 a M16, v krevním oběhu dosahují přibližně 23 % (u M4) a 9 % (u M16) původní sloučeniny. Metabolit M4 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako avanafil a inhibiční sílu vůči PDE5 *in vitro* dosahující 18 % této síly u avanafilu. Proto lze M4 přičíst přibližně 4 % celkové farmakologické aktivity. Metabolit M16 byl vůči PDE5 neaktivní.

Eliminace

Avanafil je u člověka ve značné míře metabolizován. Po perorálním podání je avanafil vyloučen ve formě metabolitů převážně stolicí (přibližně 63 % podané perorální dávky) a v menším rozsahu močí (přibližně 21 % podané perorální dávky).

Jiné zvláštní populace

Starší osoby

Expozice starších pacientů (65 let a více) byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u mladších pacientů (18–45 let). Údaje o jedincích starších 70 let jsou však omezené.

Renální insuficience

U osob s mírnou (clearance kreatininu $\geq 50 - < 80$ ml/min) a středně závažnou (clearance kreatininu $\geq 30 - < 50$ ml/min) renální insuficiencí se farmakokinetika jednorázové dávky avanafilu 200 mg nezměnila. Údaje o podávání přípravku osobám se závažnou nedostatečností ledvin nebo konečným stadiem onemocnění ledvin s hemodialýzou nejsou k dispozici.

Hepatální insuficience

Osoby s mírnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A) měly po podání jednorázové dávky 200 mg avanafilu srovnatelnou expozici jako osoby s normální funkcí jater.

Expozice za 4 hodiny po podání dávky byla u osob se středně závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace B) po podání 200 mg avanafilu nižší v porovnání s osobami s normální funkcí jater. Maximální koncentrace a expozice byla podobná jako u osob s normální funkcí jater, kterým byla podána účinná dávka 100 mg avanafilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů došlo k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, narušení estrálních cyklů a ke zvýšenému podílu abnormálních spermií při dávce 1 000 mg/kg/den, což je dávka, která také vyvolala parentální toxicitu u zkoumaných samců i samic. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu ani na parametry spermatu v dávkách až 300 mg/kg/den (u samců potkanů 9násobek expozice člověka při dávce 200 mg podle AUC nevázané látky). Nebyly zjištěny žádné testikulární změny související s podáváním léku u myši a potkanů při dávkách až 600 nebo 1 000 mg/kg/den po dobu 2 let a rovněž žádné testikulární změny u psů, kterým byl avanafil podáván po dobu 9 měsíců při expozicích 110x vyšších než u člověka v maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD).

U březích samic potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 300 mg/kg/den (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m² u 60kg jedince). Při dávce 1 000 mg/kg/den, což je toxická dávka pro matku (přibližně 49x vyšší než MRHD na základě mg/m²), došlo ke snížení tělesné hmotnosti plodu bez známek teratogenicity. U březích samic králíků nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 240 mg/kg/den (přibližně 23x vyšší než MRHD na základě mg/m²). Ve studii s králíky byla mateřská toxicita pozorována při dávce 240 mg/kg/den.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkaních mláďat došlo k přetrvávajícímu snížení tělesné hmotnosti při dávce 300 mg/kg/den a více (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m²) a k opožděnému pohlavnímu vývoji při dávce 600 mg/kg/den (přibližně 29x vyšší než MRHD na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina fumarová
Hyprolosa
Hyprolosa, částečně substituovaná
Uhličitan vápenatý

Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al nebo or PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 2x1, 4x1, 8x1 a 12x1 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/841/004-007

EU/1/13/841/015-018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spedra 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje avanafilum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Světle žluté oválné tablety s vyraženým údajem „200” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

Aby byl přípravek Spedra účinný, je nutná sexuální stimulace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Použití u dospělých mužů

Doporučenou dávku přípravku, která činí 100 mg, je třeba užít podle potřeby přibližně 15 až 30 minut před sexuální aktivitou (viz bod 5.1). V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti lze dávku zvýšit až na maximální dávku 200 mg nebo snížit na 50 mg. Přípravek se doporučuje užívat maximálně jednou denně. Pro dosažení reakce na léčbu je nutná sexuální stimulace.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávky. U starších pacientů od 70 let věku je k dispozici jen omezené množství údajů.

Renální insuficience

U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min) není nutná úprava dávky. U pacientů se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), kteří byli zařazeni do studií III. fáze, byla zjištěna snížená účinnost v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin.

Hepatální insuficience

U pacientů se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C) je přípravek Spedra kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2.). U pacientů s mírnou až středně závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A nebo B) by měla být léčba zahájena minimální účinnou dávkou a dávkování upraveno podle snášenlivosti.

Použití u mužů s diabetem

U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Spedra u pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce.

Použití u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Souběžné podávání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří jsou současně léčeni středně silnými inhibitory CYP3A4 (včetně erythromycinu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu), nemá maximální doporučená dávka avanafilu překročit 100 mg s odstupem nejméně 48 hodin mezi jednotlivými dávkami (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání. Pokud se přípravek Spedra užije s jídlem, může být nástup účinku pozdější než při užití nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (např. amylnitrit) (viz bod 4.5).

Současné užívání inhibitorů 5-fosfodiesterázy (PDE5), včetně avanafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může případně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří prodělali kardiovaskulární onemocnění, by měli lékaři před rozhodnutím o předepsání přípravku Spedra zvážit potenciální riziko srdečních příhod spojené se sexuální aktivitou.

Užívání avanafilu je kontraindikováno u těchto pacientů:

- pacienti, kteří v posledních 6 měsících prodělali infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo život ohrožující arytmií,
- pacienti s klidovou hypotenzí (krevní tlak < 90/50 mmHg) nebo hypertenzí (krevní tlak > 170/100 mmHg),
- pacienti s nestabilní anginou pectoris, anginou pectoris při pohlavním styku nebo pacienti s městnavým srdečním selháním zařazeným podle klasifikace NYHA (z angl. *New York Heart Association*) do třídy 2 nebo vyšší.

Pacienti se závažnou hepatální insuficiencí (Child-Pughova klasifikace C).

Pacienti se závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Pacienti, kteří přišli o zrak u jednoho oka v důsledku neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) bez ohledu na to, zda tato příhoda souvisela s předchozím užitím inhibitoru PDE5 či nikoli (viz bod 4.4).

Pacienti se známými vrozenými degenerativními poruchami sítnice.

Pacienti, kteří užívají silné inhibitory CYP3A4 (včetně ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klarithromycinu, indinaviru, itraconazolu, nefazodonu, nelfinaviru, saquinaviru a telithromycinu) (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před rozhodnutím o farmakologické léčbě je nutno zjistit anamnézu a provést lékařské vyšetření ke stanovení diagnózy erektilní dysfunkce a určit potenciální příčiny.

Kardiovaskulární funkce

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce by lékaři měli posoudit kardiovaskulární funkci svých pacientů, protože sexuální aktivita je spojena s určitým stupněm rizika srdečních příhod (viz bod 4.3). Avanafil má vazodilatační vlastnosti, které vedou k mírnému a přechodnému poklesu krevního tlaku (viz bod 4.5), což zesiluje hypotenzní účinek nitrátů (viz bod 4.3). Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory, např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou, mohou být citliví na působení vazodilatancí, včetně inhibitorů PDE5.

Priapismus

Pacienty, u nichž dojde k erekci trvající 4 hodiny nebo déle (priapismus), je třeba poučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc. Pokud není priapismus ihned léčen, může dojít k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence. Avanafil by měl být používán s opatrností u pacientů s anatomickou deformací penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova nemoc) nebo u pacientů s onemocněními, které mohou vést k priapismu (srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie).

Poruchy zraku

V souvislosti s užíváním inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) a případy neareritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION). Je nutné pacienta poučit, aby v případě náhlé poruchy zraku přestal přípravek Spedra užívat a neprodleně vyhledal lékaře (viz bod 4.3).

Účinek na krvácení

In vitro studie s lidskými krevními destičkami ukazují, že inhibitory PDE5 nemají samy o sobě vliv na agregaci krevních destiček, ale v supratherapeutických dávkách zesilují antiagregační účinek donoru oxidu dusnatého, nitroprusidu sodného. Inhibitory PDE5, ať samotné, nebo v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, patrně nemají u člověka vliv na dobu krvácení.

Údaje o bezpečnosti podávání avanafilu pacientům s poruchami krvácivosti nebo aktivním peptickým vředem nejsou k dispozici. Proto by měl být avanafil těmto pacientům podáván pouze po důkladném posouzení poměru přínosů a rizik.

Zhoršení nebo náhlá ztráta sluchu

Pacienty je třeba poučit, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu přestali užívat inhibitory PDE5, včetně avanafilu, a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc. Tyto případy, které mohou být spojeny s tinitem a závratěmi, byly hlášeny v časové souvislosti s užitím inhibitorů PDE5. Nelze určit, zda mají tyto případy přímou souvislost s užíváním inhibitorů PDE5 nebo s jinými faktory.

Současné užívání alfa-blokátorů

Současné užívání alfa-blokátorů a avanafilu může vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii v důsledku aditivních vazodilatačních účinků (viz bod 4.5). Je nutno zvážit tato opatření:

- Před zahájením užívání přípravku Spedra by měli být pacienti při léčbě alfa-blokátory stabilní. Pacienti, kteří při léčbě samotnými alfa-blokátory vykazují hemodynamickou nestabilitu, jsou při souběžném užívání avanafilu vystaveni zvýšenému riziku symptomatické hypotenze.
- U pacientů, kteří při léčbě alfa-blokátory vykazují stabilitu, je třeba zahájit užívání avanafilu v nejnižší dávce 50 mg.

- U pacientů, kteří již užívají optimální dávku přípravku Spedra, je třeba zahájit léčbu alfa-blokátory v nejnižší dávce. Postupné zvyšování dávky alfa-blokátoru může být při užívání avanafilu spojeno s dalším poklesem krevního tlaku.
- Bezpečnost kombinovaného užívání avanafilu a alfa-blokátorů mohou ovlivnit další faktory, včetně poklesu intravaskulárního objemu a účinku jiných antihypertenziv.

Souběžné užívání inhibitorů CYP3A4

Podávání avanafilu současně se silnými inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir, je kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Souběžné jiné léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací přípravku Spedra s jinými inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána. Pacienti by měli být poučeni, aby přípravek Spedra v takových kombinacích neužívali.

Souběžné užívání s alkoholem

Konzumace alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost symptomatické hypotenze (viz bod 4.5). Pacienti by měli být poučeni, že souběžné užití avanafilu a alkoholu může zvýšit pravděpodobnost hypotenze, závratí nebo synkopy. Lékaři by měli pacienty poučit, co mají učinit v případě příznaků posturální hypotenze.

Populace, které nebyly zkoumány

Avanafil nebyl hodnocen u pacientů s erektilní dysfunkcí vyvolanou poraněním páteřní míchy nebo jinými neurologickými poruchami a u pacientů se závažnou renální nebo hepatální insuficiencí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciální farmakodynamické interakce s avanafilem

Nitráty

Bylo prokázáno, že avanafil v porovnání s placebem zvyšuje u zdravých osob hypotenzní účinky nitrátů. Předpokládá se, že se jedná o důsledek kombinovaných účinků nitrátů a avanafilu na metabolismus oxidu dusnatého/cGMP. Proto je podávání avanafilu kontraindikováno u pacientů, kteří užívají jakoukoli formu organických nitrátů nebo donorů oxidu dusnatého (jako je amylnitrit). U pacientů, kteří v posledních 12 hodinách užili avanafil a u kterých je z lékařského hlediska považováno podání nitrátů za nutné k záchraně života, existuje zvýšená pravděpodobnost významného a potenciálně nebezpečného poklesu krevního tlaku. Za takových okolností by měly být nitráty podány pouze pod bedlivým lékařským dohledem a za náležitých monitorování hemodynamiky (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky, které snižují systémový krevní tlak

Avanafil jakožto vazodilatancium může snižovat systémový krevní tlak. Pokud se přípravek Spedra užívá v kombinaci s jiným léčivým přípravkem, který snižuje systémový krevní tlak, mohou vést aditivní účinky k symptomatické hypotenzii (např. závratím, točení hlavy, synkopě nebo stavu blízkému synkopě). V klinických studiích III. fáze nedošlo k žádným příhodám „hypotenze“, byly však zaznamenány příležitostné epizody „závratí“ (viz bod 4.8). V klinických studiích III. fáze byla jedna epizoda „synkopy“ pozorována u placeba a jedna u avanafilu 100 mg.

Pacienti s obstrukcí odtoku krve z levé komory (např. s aortální stenózou a idiopatickou hypertrofickou subaortální stenózou) a pacienti se závažným narušením autonomní kontroly krevního tlaku, mohou být zvláště citliví na působení vazodilancií včetně avanafilu (viz bod 4.4).

Alfa-blokátory

Hemodynamické interakce s doxazosinem a tamsulosinem byly zkoumány u zdravých osob ve zkřížené studii se dvěma fázemi. Po podání avanafilu pacientům, kteří při léčbě doxazosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo vestoje 2,5 mmHg a vleže 6,0 mmHg. Po podání avanafilu byly celkem u 7/24 zkoumaných osob zjištěny hodnoty, nebo pokles oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

U pacientů, kteří při léčbě tamsulosinem vykazovali stabilitu, činil průměrný maximální pokles systolického krevního tlaku po odečtení účinku placebo po podání avanafilu vestoje 3,6 mmHg a vleže 3,1 mmHg a u 5/24 zkoumaných osob byly po podání avanafilu zjištěny hodnoty krevního tlaku, nebo pokles těchto hodnot oproti vstupním hodnotám, které by mohly mít klinický význam (viz bod 4.4).

Antihypertenziva vyjma alfa-blokátorů

Byla provedena klinická studie, která hodnotila účinek avanafilu na zesílení účinků snižujících krevní tlak u vybraných antihypertenziv (amlodipin a enalapril). Výsledky ukázaly průměrný maximální pokles krevního tlaku vleže o 2/3 mmHg v porovnání s placebem při podávání enalaprilu a o 1/-1 mmHg při podávání amlodipinu při současném podávání avanafilu. Při podávání pouze enalaprilu a avanafilu byl rozdíl v maximálním poklesu diastolického krevního tlaku vleže oproti vstupní hodnotě statisticky významný a vstupní hodnoty se obnovily za 4 hodiny po podání avanafilu. U obou kohort došlo u jedné zkoumané osoby k poklesu krevního tlaku bez příznaků hypotenze, přičemž tento stav během jedné hodiny od svého vzniku vymizel. Avanafil nevykázal žádný účinek na farmakokinetiku amlodipinu, ale amlodipin zvýšil o 28 % maximální a o 60 % celkovou expozici avanafilu (viz bod 4.4).

Alkohol

Požítí alkoholu v kombinaci s avanafilem může zvýšit možnost vzniku symptomatické hypotenze. Ve studii s jednorázovou dávkou, se třemi způsoby zkřížení, provedené u zdravých osob byl průměrný maximální pokles diastolického krevního tlaku významně větší po podání avanafilu v kombinaci s alkoholem než po podání samotného avanafilu (3,2 mmHg) nebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (viz bod 4.4).

Jiné možnosti léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinací avanafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla zkoumána (viz bod 4.4).

Účinky jiných látek na avanafil

Avanafil je substrát pro CYP3A4, kterým je převážně metabolizován. Ze studií vyplývá, že léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4, mohou zvyšovat expozici avanafilu (viz bod 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg denně), selektivní a velmi silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje 3krát C_{max} a 14krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Ritonavir (600 mg dvakrát denně), velmi silný inhibitor CYP3A4, který rovněž inhibuje CYP2C9, zvyšuje přibližně 2krát C_{max} a 13krát expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 50 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 9 hodin. Předpokládá se, že jiné silné inhibitory CYP3A4 (např. itraconazol, vorikonazol, klarithromycin, nefazodon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telithromycin) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je současné podání avanafilu se silnými inhibitory CYP3A4 kontraindikováno (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Erythromycin (500 mg dvakrát denně), středně silný inhibitor CYP3A4, zvyšuje přibližně 2násobně C_{max} a 3násobně expozici (AUC) avanafilu po jednorázové dávce 200 mg a prodlužuje poločas avanafilu přibližně na 8 hodin. Předpokládá se, že jiné středně silné inhibitory CYP3A4 (např. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) mají podobné účinky. Vzhledem k tomu je pacientům, kteří současně užívají středně silné inhibitory CYP3A4, doporučena maximální dávka avanafilu 100 mg, kterou nesmí užívat častěji než jednou za 48 hodin (viz bod 4.2).

Přestože nebyly hodnoceny konkrétní interakce, mohou expozici avanafilu zvyšovat také jiné inhibitory CYP3A4, včetně grapefruitového džusu. Pacienti by měli být poučeni, že v průběhu 24 hodin před užitím avanafilu by neměli pít grapefruitový džus.

Substrát CYP3A4

Amlodipin (5 mg denně) po jednorázové dávce 200 mg avanafilu zvyšuje C_{max} přibližně o 28 % a expozici (AUC) o 60 %. Tyto změny expozice nejsou považovány za klinicky významné. Jednorázová dávka avanafilu neměla žádný vliv na hladinu amlodipinu v plazmě.

Přestože interakce avanafilu s rivaroxabanem a apixabanem (oba substráty CYP3A4) nebyly specificky zkoumány, interakce se neočekávají.

Induktory cytochromu P450

Potenciální účinek induktorů CYP, zejména induktorů CYP3A4 (např. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital a rifampicin) na farmakokinetiku a účinnost avanafilu nebyl hodnocen. Souběžné užívání avanafilu a induktorů CYP se nedoporučuje, neboť může snižovat účinnost avanafilu.

Účinky avanafilu na jiné léčivé přípravky

Inhibice cytochromu P450

V *in vitro* studiích s lidskými jaterními mikrozomy vykázal avanafil nepatrnou možnost interakcí mezi léky u CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. Metabolity avanafilu (M4, M16 a M27) dále rovněž prokázaly minimální inhibici CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by měl avanafil významný vliv na jiné léčivé přípravky metabolizované těmito enzymy.

Od té doby, co z údajů *in vitro* vyplynuly možné interakce avanafilu s CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, neobjevily následné klinické studie s omeprazolem, rosiglitazonem a desipraminem žádné klinicky relevantní interakce s CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

Indukce cytochromu P450

Hodnocení možnosti indukce CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanofilem u primárních lidských hepatocytů *in vitro* neodhalilo žádné potenciální interakce v klinicky relevantních koncentracích.

Přenašeče

In vitro výsledky ukázaly mírný potenciál působení avanafilu jako substrátu P-gp a inhibitoru P-gp s dioxinem jako substrátem v koncentracích nižších, než je vypočítaná intestinální koncentrace. Možné narušení transportu jiných léčivých přípravků zprostředkované P-gp vyvolané avanofilem není známo.

Na základě *in vitro* dat by avanafil, v klinicky významných koncentracích, mohl být inhibítozem BCRP. Avanafil není inhibítozem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a BSEP v klinicky významných koncentracích.

Vliv avanafilu na jiné přenašeče není znám.

Riocigvát

Preklinické studie prokázaly aditivní účinek na snížení systémového krevního tlaku při kombinaci PDE5 inhibitorů s riocigvát. V klinických studiích riocigvát zvyšoval hypotenzní účinky PDE5 inhibitorů. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s PDE5 inhibitory, včetně avanafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Spedra není indikován k léčbě žen.

Žádné údaje o podávání avanafilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, vývoj embrya/plodu, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Žádné údaje o užívání avanafilu během kojení nejsou k dispozici.

Fertilita

U zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost ani morfologii spermií po užití jednorázové 200mg perorální dávky avanafilu.

V klinické studii provedené na zdravých dobrovolnících a dospělých mužích s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo denní podávání perorálních dávek 100 mg avanafilu po dobu 26 týdnů spojeno s nežádoucími účinky na koncentraci, počet, motilitu nebo morfologii spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spedra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že v rámci klinických studií s avanafilem byly hlášeny závratě a poruchy zraku, měli by pacienti znát své reakce na přípravek Spedra před tím, než budou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku Spedra vychází z expozice 2566 osob avanafilu v klinickém vývojovém programu. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v klinických studiích byly bolest hlavy, zrudnutí, kongesce nosní sliznice a vedlejších nosních dutin a bolest zad. Celkově byly nežádoucí příhody a nežádoucí účinky při užívání avanafilu častější u osob s indexem tělesné hmotnosti (BMI) < 25 (tj. osob s normálním BMI).

V dlouhodobé klinické studii procento pacientů s nežádoucími účinky klesalo s prodlužující se dobou expozice.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka obsahuje přehled nežádoucích účinků zaznamenaných v placebem kontrolovaných klinických studiích na základě vyjadřování frekvence podle MedDRA. velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			Chřipka Nazofaryngitida
Poruchy imunitního systému			Sezonní alergie
Poruchy metabolismu a výživy			Dna
Psychiatrické poruchy			Nespavost Předčasná ejakulace Nepřiměřený afekt
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Ospalost Bolest vedlejších nosních dutin	Psychomotorická hyperaktivita
Poruchy oka		Rozmazané vidění	
Srdeční poruchy		Palpitace	Angina pectoris Tachykardie
Cévní poruchy	Zrudnutí	Návaly horka	Hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kongesce nosní sliznice	Kongesce vedlejších nosních dutin Dušnost při námaze	Rinorea Kongesce horních dýchacích cest Epistaxe
Gastrointestinální poruchy		Dyspepsie Nauzea Zvracení Nepříjemný pocit v žaludku	Sucho v ústech Gastritida Bolest v podbříšku Průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad Svalové napětí	Bolest v tříselech Myalgie Svalové spasmy
Poruchy ledvin a močových cest			Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Poruchy penisu Spontánní erekce penisu Svědění genitálií
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Astenie Bolest na hrudi Onemocnění podobné chřipce Periferní edém
Vyšetření		Zvýšené hladiny	Zvýšený krevní tlak

Nežádoucí účinky (termín upřednostňovaný MedDRA)			
Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné
		jaterních enzymů Abnormální výsledky EKG Zvýšení srdeční frekvence	Přítomnost krve v moči Srdeční šelest Zvýšená hladina prostatického specifického antigenu Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená hladina bilirubinu v krvi Zvýšená hladina kreatininu v krvi Zvýšená tělesná teplota

Popis vybraných nežádoucích účinků zjištěných u jiných inhibitorů PDE5

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů nearterické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) a náhlé ztráty sluchu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy (viz bod 4.4).

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů priapismu. Během klinických studií s avanafillem nebyly hlášeny žádné takové případy.

V rámci klinických studií s jinými inhibitory PDE5 a po jejich uvedení na trh byl hlášen nízký počet případů hematurie, hematospermie a krvácení z penisu.

U jiných inhibitorů PDE5 byla po uvedení na trh hlášena hypotenze a v případě avanafilu byly v klinických studiích hlášeny závratě, příznak, který je obvykle způsoben poklesem krevního tlaku (viz bod 4.5)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zdravým osobám byla podána jednorázová dávka až 800 mg avanafilu a pacientům byly podány opakované denní dávky až 300 mg. Nežádoucí účinky byly podobné jako u nižších dávek, avšak jejich incidence a závažnost byla vyšší.

V případech předávkování je nutno podle potřeby přijmout běžná podpůrná opatření. Nepředpokládá se, že by hemodialýza urychlila clearance, protože avanafil se z velké části váže na plazmatické bílkoviny a není vylučován močí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika: Léčiva používaná při poruchách erekce
 ATC kód: G04BE10.

Mechanismus účinku

Avanafil je vysoce selektivní a silný reverzibilní inhibitor specifické fosfodiesterázy 5. typu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Jakmile sexuální stimulace vyvolá lokální uvolnění oxidu dusnatého, dojde díky inhibici PDE5 avanafilem ke zvýšení hladiny cGMP v *corpus cavernosum* penisu. Výsledkem je uvolnění hladkých svalů a prokrvení tkání penisu, což navodí erekci. Avanafil není účinný bez sexuální stimulace.

Farmakodynamické účinky

Ze studií *in vitro* vyplývá, že avanafil je silně selektivní k PDE5. Působí mnohem účinněji na PDE5 než na jiné známé fosfodiesterázy (100krát nižší účinek na PDE6; 1 000krát nižší účinek na PDE4, PDE8 a PDE10; 5 000krát nižší účinek na PDE2 a PDE7; 10 000krát nižší účinek na PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil má 100krát silnější účinek na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a umožňuje fototransdukcí. Důležitá je přibližně 20 000násobně vyšší selektivita pro PDE5 oproti PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a krevních cévách, protože PDE3 se podílí na řízení srdeční kontraktility.

Ve studii s penilní pletysmografií (RigiScan) vyvolal avanafil 200 mg erekce, které byly považovány za dostatečné pro průnik (60% tvrdost podle RigiScanu), u některých mužů již za 20 minut po podání dávky, a celková reakce těchto osob na avanafil byla v časovém intervalu 20–40 minut v porovnání s placebem statisticky významná.

Klinická účinnost a bezpečnost

V klinických studiích byl hodnocen účinek avanafilu na schopnost mužů s erektilní dysfunkcí dosáhnout a udržet erekci dostačující pro uspokojivou sexuální aktivitu. Avanafil byl hodnocen ve 4 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami, přičemž tyto studie trvaly až 3 měsíce a byla do nich zařazena obecná populace s erektilní dysfunkcí, pacienti s diabetem 1. nebo 2. typu a s erektilní dysfunkcí a pacienti s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace. Čtvrtá studie zkoumala nástup účinku avanafilu při dvou dávkováních (100 a 200 mg) z hlediska podílu pokusů o pohlavní styk s uspokojivým zakončením u jednotlivců. Avanafil byl podáván celkem 1774 pacientům podle potřeby v dávkách 50 mg (jedna studie), 100 mg a 200 mg (čtyři studie). Pacienti byli poučeni, aby užili 1 dávku hodnoceného léčivého přípravku přibližně 30 minut před zahájením sexuální aktivity. Ve čtvrté studii byli pacienti vyzváni, aby se pokusili o pohlavní styk přibližně 15 minut po užití dávky kvůli posouzení nástupu erektogenního účinku avanafilu v dávce 100 a 200 mg při užití podle potřeby.

Kromě toho byla do otevřené prodloužené studie zařazena podskupina pacientů. V rámci této studie byl avanafil podáván 493 pacientům po dobu nejméně 6 měsíců a 153 pacientům po dobu nejméně 12 měsíců. Pacientům byla zpočátku určena dávka avanafilu v množství 100 mg s tím, že na základě vlastní individuální reakce na léčbu mohli kdykoli během studie požádat o zvýšení dávky avanafilu až na 200 mg nebo o snížení na 50 mg.

Ve všech studiích bylo pozorováno statisticky významné zlepšení všech primárních parametrů účinnosti u všech tří dávek avanafilu v porovnání s placebem. Tyto rozdíly se zachovaly i při dlouhodobé léčbě (podle studií na obecné populaci s erektilní dysfunkcí, na pacientech s diabetem a erektilní dysfunkcí a na mužích s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace a podle otevřené prodloužené studie).

U obecné populace s erektilní dysfunkcí činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 47 % ve skupině užívající 50 mg avanafilu, 58 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 59 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 28 %.

U mužů s diabetes mellitus buď 1. nebo 2. typu činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 34 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 40 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 21 %.

U mužů s erektilní dysfunkcí po bilaterální radikální prostatektomii se zachováním inervace činilo průměrné procento pokusů vedoucích k úspěšnému pohlavnímu styku přibližně 23 % ve skupině užívající 100 mg avanafilu a 26 % ve skupině užívající 200 mg avanafilu, oproti tomu úspěšnost ve skupině užívající placebo činila přibližně 9 %.

Ve studii Time to onset bylo u avanafilu prokázáno statisticky významné zlepšení v primárním parametru účinnosti (průměrný podíl úspěšné odezvy podle času po užití dávky u jednotlivců, Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v porovnání s placebem, což se projevilo úspěšným stykem u 24,71 % pokusů při dávce 100 mg a 28,18 % pokusů při dávce 200 mg přibližně 15 minut po podání ve srovnání s 13,78 % ve skupině užívající placebo.

Ve všech pivotních studiích s avanafilem bylo procento úspěšných pokusů o pohlavní styk významně vyšší u všech dávek avanafilu v porovnání s placebem. Platí to pro všechny pokusy ve všech hodnocených časových intervalech po podání dávky.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spedra u všech podskupin pediatrické populace v indikaci erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Avanafil se po perorálním podání rychle vstřebává se středním T_{max} 30 až 45 minut. Jeho farmakokinetika je v doporučeném rozmezí dávky úměrná dávce. Je vylučován převážně metabolismem v játrech (hlavně CYP3A4). Souběžné užívání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu a ritonaviru) je spojeno se zvýšenou plazmatickou expozicí avanafilu (viz bod 4.5). Avanafil má terminální poločas přibližně 6–17 hodin.

Absorpce

Avanafil se rychle vstřebává. Maximální sledované plazmatické koncentrace je dosaženo za 0,5 až 0,75 hodiny po perorálním podání nalačno. Jestliže je avanafil podán s jídlem obsahujícím velké množství tuků, rychlost absorpce se sníží se středním zpožděním T_{max} o 1,25 hodiny a středním poklesem C_{max} o 39 % (200 mg). Nebyl zjištěn žádný účinek na rozsah expozice (AUC). Klinický význam malých změn C_{max} avanafilu je považován za minimální.

Distribuce

Přibližně 99 % avanafilu se naváže na plazmatické bílkoviny. Vazba na bílkoviny je nezávislá na celkové koncentraci léčivé látky, na věku a na funkci ledvin a jater. Při dávkování 200 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů nebyla zjištěna akumulace avanafilu v plazmě. Z měření avanafilu v semenu zdravých dobrovolníků 45–90 minut po podání dávky bylo zjištěno, že v semenu pacientů se může objevit méně než 0,0002 % podané dávky.

Biotransformace

Avanafil je vylučován převážně prostřednictvím jaterních mikrosomálních izoenzymů CYP3A4 (hlavní cesta) a CYP2C9 (vedlejší cesta). Plazmatické koncentrace hlavních metabolitů, M4 a M16, v krevním oběhu dosahují přibližně 23 % (u M4) a 9 % (u M16) původní sloučeniny. Metabolit M4 vykazuje podobný profil selektivity vůči fosfodiesteráze jako avanafil a inhibiční sílu vůči PDE5 *in vitro* dosahující 18 % této síly u avanafilu. Proto lze M4 přičíst přibližně 4 % celkové farmakologické aktivity. Metabolit M16 byl vůči PDE5 neaktivní.

Eliminace

Avanafil je u člověka ve značné míře metabolizován. Po perorálním podání je avanafil vyloučen ve formě metabolitů převážně stolicí (přibližně 63 % podané perorální dávky) a v menším rozsahu močí (přibližně 21 % podané perorální dávky).

Jiné zvláštní populace

Starší osoby

Expozice starších pacientů (65 let a více) byla srovnatelná s expozicí pozorovanou u mladších pacientů (18–45 let). Údaje o jedincích starších 70 let jsou však omezené.

Renální insuficience

U osob s mírnou (clearance kreatininu $\geq 50 - < 80$ ml/min) a středně závažnou (clearance kreatininu $\geq 30 - < 50$ ml/min) renální insuficiencí se farmakokinetika jednorázové dávky avanafilu 200 mg nezměnila. Údaje o podávání přípravku osobám se závažnou nedostatečností ledvin nebo konečným stadiem onemocnění ledvin s hemodialýzou nejsou k dispozici.

Hepatická insuficience

Osoby s mírnou hepatickou insuficiencí (Child-Pughova klasifikace A) měly po podání jednorázové dávky 200 mg avanafilu srovnatelnou expozici jako osoby s normální funkcí jater.

Expozice za 4 hodiny po podání dávky byla u osob se středně závažnou hepatickou insuficiencí (Child-Pughova klasifikace B) po podání 200 mg avanafilu nižší v porovnání s osobami s normální funkcí jater. Maximální koncentrace a expozice byla podobná jako u osob s normální funkcí jater, kterým byla podána účinná dávka 100 mg avanafilu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii fertility a časného embryonálního vývoje u potkanů došlo k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, narušení estrálních cyklů a ke zvýšenému podílu abnormálních spermií při dávce 1 000 mg/kg/den, což je dávka, která také vyvolala parentální toxicitu u zkoumaných samců i samic. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu ani na parametry spermatu v dávkách až 300 mg/kg/den (u samců potkanů 9násobek expozice člověka při dávce 200 mg podle AUC nevázané látky). Nebyly zjištěny žádné testikulární změny související s podáváním léku u myši a potkanů při dávkách až 600 nebo 1 000 mg/kg/den po dobu 2 let a rovněž žádné testikulární změny u psů, kterým byl avanafil podáván po dobu 9 měsíců při expozicích 110x vyšších než u člověka v maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD).

U březích samic potkanů nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 300 mg/kg/den (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m² u 60kg jedince). Při dávce 1 000 mg/kg/den, což je toxická dávka pro matku (přibližně 49x vyšší než MRHD na základě mg/m²), došlo ke snížení tělesné hmotnosti plodu bez známek teratogenity. U březích samic králíků nebyly pozorovány žádné důkazy teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity v dávkách až 240 mg/kg/den (přibližně 23x vyšší než MRHD na základě mg/m²). Ve studii s králíky byla mateřská toxicita pozorována při dávce 240 mg/kg/den.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje u potkaních mláďat došlo k přetrvávajícímu snížení tělesné hmotnosti při dávce 300 mg/kg/den a více (přibližně 15x vyšší než MRHD na základě mg/m²) a k opožděnému pohlavnímu vývoji při dávce 600 mg/kg/den (přibližně 29x vyšší než MRHD na základě mg/m²).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina fumarová
Hyprolosa
Hyprolosa, částečně substituovaná
Uhlíčan vápenatý

Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/Al nebo PVC/PVDC/Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 2x1, 4x1, 8x1 a 12x1 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/841/008-011

EU/1/13/841/019-022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. června 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. dubna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

Menarini-Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 50 mg tablety
avanafilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje avanafilum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

4x1 tableta
8x1 tableta
12x1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/841/001 4 tablety

EU/1/13/841/002 8 tablet

EU/1/13/841/003 12 tablet

EU/1/13/841/012 4 tablety

EU/1/13/841/013 8 tablet

EU/1/13/841/014 12 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Spedra 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 50 mg tablety
avanafilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini Luxembourg

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 100 mg tablety
avanafilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje avanafilum 100 mg .

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

2x1 tableta

4x1 tableta

8x1 tableta

12x1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/841/004 2 tablety
EU/1/13/841/005 4 tablety
EU/1/13/841/006 8 tablet
EU/1/13/841/007 12 tablet
EU/1/13/841/015 2 tablety
EU/1/13/841/016 4 tablety
EU/1/13/841/017 8 tablet
EU/1/13/841/018 12 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Spedra 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 100 mg tablety
avanafilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini Luxembourg

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 200 mg tablety
avanafilum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje avanafilum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

4x1 tableta
8x1 tableta
12x1 tableta
2x1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/841/008 4 tablety
EU/1/13/841/009 8 tablet
EU/1/13/841/010 12 tablet
EU/1/13/841/011 2 tablety
EU/1/13/841/019 2 tablety
EU/1/13/841/020 4 tablety
EU/1/13/841/021 8 tablet
EU/1/13/841/022 12 tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Spedra 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Spedra 200 mg tablety
avanafilum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini Luxembourg

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spedra 50 mg tablety

avanafilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat
3. Jak se přípravek Spedra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spedra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá

Přípravek Spedra obsahuje léčivou látku avanafil. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Přípravek Spedra se používá k léčbě dospělých mužů, kteří trpí erektilní dysfunkcí (známou také jako impotence). Takto se označuje stav, kdy nelze dosáhnout nebo udržet tvrdost a ztopoření penisu potřebné pro sexuální aktivitu.

Přípravek Spedra působí tak, že pomáhá uvolnit krevní cévy v penisu. Tím se zvýší jeho prokrvení, což pomůže udržet penis tvrdý a ztopořený v případě sexuálního vzrušení. Přípravek Spedra Váš stav nevyлéčí.

Je důležité upozornit, že přípravek Spedra působí pouze v případě sexuální stimulace. Vy i Vaše partnerka musíte stále použít předeheru jako přípravu k uskutečnění pohlavního styku – stejně jako kdybyste tento přípravek neužil.

Přípravek Spedra Vám nepomůže, pokud netrpíte erektilní dysfunkcí. Přípravek Spedra není určen pro ženy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat

Neužívejte přípravek Spedra:

- jestliže jste alergický na avanafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Přípravek Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak,
- jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir,

- jestliže užíváte léky na plíšňové infekce, např. ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin,
- jestliže máte vážné problémy se srdcem,
- jestliže jste v posledních 6 měsících prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat,
- jestliže máte nízký nebo vysoký krevní tlak, který není kontrolován léčivými přípravky,
- jestliže máte bolest na hrudi (anginu pectoris) nebo míváte bolest na hrudi během pohlavního styku,
- jestliže máte vážné potíže s játry nebo s ledvinami,
- jestliže trpíte ztrátou zraku jednoho oka z důvodu nedostatečného prokrvení oka (nearterická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)),
- jestliže se ve Vaší rodině objevily určité závažné oční problémy (např. *retinitis pigmentosa*),
- pokud užíváte riocigvát. Tento lék se užívá k léčbě pulmonární arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). PDE5 inhibitory zvyšují hypotenzní účinky tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo pokud si nejste jistý, informujte svého lékaře.

Neužívejte přípravek Spedra, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý, poraďte se před užitím přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Spedra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy se srdcem. Pohlavní styk pro Vás může představovat riziko,
- jestliže trpíte priapismem, což je erekce přetrvávající 4 hodiny či déle. Může k tomu docházet u mužů s onemocněními, jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie,
- jestliže trpíte fyzickým onemocněním postihujícím tvar penisu (jako je angulace, Peyronieova nemoc nebo kavernózní fibróza),
- jestliže máte poruchu krvácivosti nebo aktivní peptický vřed.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Problémy se zrakem nebo sluchem

Někteří muži, kteří užívali podobné přípravky, jako je přípravek Spedra, měli problémy se zrakem a sluchem – více viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4. Není známo, zda tyto problémy přímo souvisejí s přípravkem Spedra nebo s jinými onemocněními, která případně můžete mít, anebo s kombinací obou faktorů.

Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku Spedra zkrácené nebo zastřené vidění, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Spedra by neměli užívat děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Spedra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože přípravek Spedra může ovlivnit způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky. Také jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob, jakým působí přípravek Spedra.

Zejména informujte svého lékaře a neužívejte přípravek Spedra, pokud užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Prokázalo se, že přípravek

Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak. Rovněž neužívejte přípravek Spedra, jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir, nebo jestliže užíváte léky na plísňové infekce, např. ketokonazol, itraconazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin (viz začátek bodu 2 pod „Neužívejte přípravek Spedra“).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků:

- takzvané „alfa blokátory“ – na problémy s prostatou nebo na snížení vysokého krevního tlaku,
- léky na nepravidelný srdeční rytmus („arytmii“), např. chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol,
- antibiotika k léčbě infekcí, např. erythromycin,
- fenobarbital nebo primidon – na epilepsii,
- karbamazepin – na epilepsii, ke stabilizaci nálady nebo na určité typy bolesti,
- jiné léky, které mohou snižovat odbourávání přípravku Spedra v organismu („středně silné inhibitory CYP3A4“), včetně amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu,
- riocigvát.

Neužívejte přípravek Spedra souběžně s jinými léky na erektilní dysfunkci, jako je sildenafil, tadalafil nebo vardenafil.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Spedra s pitím a alkoholem

Pití grapefruitového džusu může zvýšit expozici léčivému přípravku a je třeba se mu vyhybat v průběhu 24 hodin před užitím přípravku Spedra.

Pití alkoholu současně s užitím přípravku Spedra může zvýšit srdeční frekvenci a snížit krevní tlak. Může se Vám motat hlava (zejména vestoje), můžete mít bolesti hlavy nebo pocity tlukotu srdce v hrudi (palpitace). Pití alkoholu může také snížit Vaši schopnost dosáhnout erekce.

Plodnost

Po podání jediné perorální dávky avanafilu 200 mg u zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost či strukturu spermií.

Opakované perorální (podávané ústy) podávání avanafilu 100 mg po dobu 26 týdnů zdravým dobrovolníkům a dospělým mužům s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky na koncentraci, počet, pohyblivost nebo tvar spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spedra může vyvolávat závratě nebo zhoršit zrak. Pokud k tomu dojde, neřidte dopravní prostředky, nejezděte na kole, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Spedra užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 100 mg tableta podle potřeby. Neměl byste užívat přípravek Spedra častěji než jednou za den. Pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš slabá, mohl jste dostat

dávku 200 mg v jedné tabletě, nebo pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš silná, mohl jste dostat dávku 50 mg v jedné tabletě.

Úprava dávky může být nutná také při užívání přípravku Spedra společně s některými jinými léky. Pokud užíváte léky, jako je erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir nebo verapamil („středně silné inhibitory CYP3A4“), je doporučená dávka přípravku Spedra 100mg tableta s odstupem nejméně 2 dnů mezi jednotlivými dávkami.

Přípravek Spedra byste měl užít asi 30 minut před pohlavním stykem. Nezapomeňte, že přípravek Spedra Vám pomůže dosáhnout erekce, pouze pokud budete sexuálně stimulován.

Přípravek Spedra lze užívat s jídlem i nezávisle na jídle. Pokud se užije s jídlem, může začít působit později.

Jestliže jste užil více přípravku Spedra, než jste měl

Jestliže užijete větší množství přípravku Spedra, měl byste neprodleně informovat svého lékaře. Může se u Vás projevit více nežádoucích účinků, než je běžné, a mohou mít horší průběh.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání přípravku Spedra, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře – můžete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- erekce, která neodeznívá („priapismus“). Pokud dosáhnete erekce, která trvá déle než 4 hodiny, je tento stav nutno co nejdříve léčit, protože jinak může dojít k trvalému poškození penisu (včetně neschopnosti dosáhnout erekce),
- rozmazané vidění,
- náhlé zhoršení nebo ztráta zraku u jednoho nebo obou očí,
- náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu (někdy také můžete pocítit závrat' nebo Vám může zvonit v uších).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- zrudnutí
- ucpaný nos

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pocit závratě
- pocit ospalosti nebo velké únavy
- ucpané vedlejší nosní dutiny
- bolest zad
- návaly horka
- pocit nedostatku vzduchu při fyzické námaze
- změny srdeční činnosti zjištěné na záznamu elektrické aktivity srdce (EKG)
- zrychlená srdeční činnost

- vnímání tlukotu srdce v hrudi (palpitace)
- poruchy trávení, pocit žaludeční nevolnosti nebo žaludeční nevolnost
- rozmazané vidění
- zvýšené hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- chřipka
- onemocnění podobné chřipce
- ucpaný nos nebo rýma
- senná rýma
- ucpaní nosu, vedlejších nosních dutin nebo horních cest dýchacích, které přivádějí vzduch do plic
- dna
- potíže se spánkem (nespavost)
- předčasná ejakulace
- divný pocit
- pocit neschopnosti být v klidu
- bolest na hrudi
- silná bolest na hrudi
- rychlá srdeční činnost
- vysoký krevní tlak
- sucho v ústech
- bolest žaludku nebo pálení žáhy
- bolest nebo nepříjemný pocit v podbříšku
- průjem
- vyrážka
- bolest v kříži nebo v boku
- bolest svalů
- svalové křeče
- časté močení
- poruchy penisu
- spontánní erekce bez sexuální stimulace
- svědění v oblasti genitálií
- stálý pocit slabosti nebo únavy
- otoky v oblasti chodidel nebo kotníků
- zvýšený krevní tlak
- růžová nebo červená moč, krev v moči
- abnormální srdeční ozva navíc
- abnormální výsledek vyšetření prostaty z krve zvaného „PSA”
- abnormální výsledek vyšetření krve na bilirubin, chemickou látku vznikající při normálním odbourávání červených krvinek
- abnormální výsledek vyšetření krve na kreatinin, chemickou látku vylučovanou močí, která je ukazatelem funkce ledvin
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka
- krvácení z nosu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spedra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spedra obsahuje

- Léčivou látkou je avanafil. Jedna tableta obsahuje avanafilum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol, kyselina fumarová, hypolosa, hypolosa částečně substituovaná, uhličitan vápenatý, magnesium-stearát a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Spedra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spedra je světle žlutá oválná tableta označená na jedné straně číslem „50“. Tablety jsou baleny v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 4x1, 8x1 nebo 12x1 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

Menarini-Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

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

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

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

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

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

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

Norge
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 / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

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

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 (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spedra 100 mg tablety

avanafilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat
3. Jak se přípravek Spedra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spedra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá

Přípravek Spedra obsahuje léčivou látku avanafil. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Přípravek Spedra se používá k léčbě dospělých mužů, kteří trpí erektilní dysfunkcí (známou také jako impotence). Takto se označuje stav, kdy nelze dosáhnout nebo udržet tvrdost a ztopoření penisu potřebné pro sexuální aktivitu.

Přípravek Spedra působí tak, že pomáhá uvolnit krevní cévy v penisu. Tím se zvýší jeho prokrvení, což pomůže udržet penis tvrdý a ztopořený v případě sexuálního vzrušení. Přípravek Spedra Váš stav nevyлéčí.

Je důležité upozornit, že přípravek Spedra působí pouze v případě sexuální stimulace. Vy i Vaše partnerka musíte stále použít předeheru jako přípravu k uskutečnění pohlavního styku – stejně jako kdybyste tento přípravek neužil.

Přípravek Spedra Vám nepomůže, pokud netrpíte erektilní dysfunkcí. Přípravek Spedra není určen pro ženy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat

Neužívejte přípravek Spedra:

- jestliže jste alergický na avanafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Přípravek Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak,
- jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir,

- jestliže užíváte léky na plíšňové infekce, např. ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin,
- jestliže máte vážné problémy se srdcem,
- jestliže jste v posledních 6 měsících prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat,
- jestliže máte nízký nebo vysoký krevní tlak, který není kontrolován léčivými přípravky,
- jestliže máte bolest na hrudi (anginu pectoris) nebo míváte bolest na hrudi během pohlavního styku,
- jestliže máte vážné potíže s játry nebo s ledvinami,
- jestliže trpíte ztrátou zraku jednoho oka z důvodu nedostatečného prokrvení oka (nearteritická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)),
- jestliže se ve Vaší rodině objevily určité závažné oční problémy (např. *retinitis pigmentosa*)
- pokud užíváte riocigvát. Tento lék se užívá k léčbě pulmonární arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). PDE5 inhibitory zvyšují hypotenzní účinky tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo pokud si nejste jistý, informujte svého lékaře.

Neužívejte přípravek Spedra, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý, poraďte se před užitím přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Spedra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy se srdcem. Pohlavní styk pro Vás může představovat riziko,
- jestliže trpíte priapismem, což je erekce přetrvávající 4 hodiny či déle. Může k tomu docházet u mužů s onemocněními, jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie,
- jestliže trpíte fyzickým onemocněním postihujícím tvar penisu (jako je angulace, Peyronieova nemoc nebo kavernózní fibróza),
- jestliže máte poruchu krvácivosti nebo aktivní peptický vřed.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Problémy se zrakem nebo sluchem

Někteří muži, kteří užívali podobné přípravky, jako je přípravek Spedra, měli problémy se zrakem a sluchem – více viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4. Není známo, zda tyto problémy přímo souvisejí s přípravkem Spedra nebo s jinými onemocněními, která případně můžete mít, anebo s kombinací obou faktorů.

Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku Spedra zkrácené nebo zastřené vidění, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Spedra by neměli užívat děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Spedra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože přípravek Spedra může ovlivnit způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky. Také jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob, jakým působí přípravek Spedra.

Zejména informujte svého lékaře a neužívejte přípravek Spedra, pokud užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Prokázalo se, že přípravek

Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak. Rovněž neužívejte přípravek Spedra, jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir, nebo jestliže užíváte léky na plísňové infekce, např. ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin (viz začátek bodu 2 pod „Neužívejte přípravek Spedra“).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků:

- takzvané „alfa blokátory“ – na problémy s prostatou nebo na snížení vysokého krevního tlaku,
- léky na nepravidelný srdeční rytmus („arytmii“), např. chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol,
- antibiotika k léčbě infekcí, např. erythromycin,
- fenobarbital nebo primidon – na epilepsii,
- karbamazepin – na epilepsii, ke stabilizaci nálady nebo na určité typy bolesti,
- jiné léky, které mohou snižovat odbourávání přípravku Spedra v organismu („středně silné inhibitory CYP3A4“), včetně amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu,
- riocigvát.

Neužívejte přípravek Spedra souběžně s jinými léky na erektilní dysfunkci, jako je sildenafil, tadalafil nebo vardenafil.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Spedra s pitím a alkoholem

Pití grapefruitového džusu může zvýšit expozici léčivému přípravku a je třeba se mu vyhýbat v průběhu 24 hodin před užitím přípravku Spedra.

Pití alkoholu současně s užitím přípravku Spedra může zvýšit srdeční frekvenci a snížit krevní tlak. Může se Vám motat hlava (zejména vstaje), můžete mít bolesti hlavy nebo pocity tlukotu srdce v hrudi (palpitace). Pití alkoholu může také snížit Vaši schopnost dosáhnout erekce.

Plodnost

Po podání jediné perorální dávky avanafilu 200 mg u zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost či strukturu spermií.

Opakované perorální (podávané ústy) podávání avanafilu 100 mg po dobu 26 týdnů zdravým dobrovolníkům a dospělým mužům s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky na koncentraci, počet, pohyblivost nebo tvar spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spedra může vyvolávat závratě nebo zhoršit zrak. Pokud k tomu dojde, neřidte dopravní prostředky, nejezděte na kole, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Spedra užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 100 mg tableta podle potřeby. Neměl byste užívat přípravek Spedra častěji než jednou za den. Pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš slabá, mohl jste dostat dávku 200 mg v jedné tabletě, nebo pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš silná, mohl jste dostat dávku 50 mg v jedné tabletě.

Úprava dávky může být nutná také při užívání přípravku Spedra společně s některými jinými léky. Pokud užíváte léky, jako je erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir nebo verapamil („středně silné inhibitory CYP3A4“), je doporučená dávka přípravku Spedra 100mg tableta s odstupem nejméně 2 dnů mezi jednotlivými dávkami.

Přípravek Spedra byste měl užít přibližně 15 až 30 minut před pohlavním stykem. Nezapomeňte, že přípravek Spedra Vám pomůže dosáhnout erekce, pouze pokud budete sexuálně stimulován.

Přípravek Spedra lze užívat s jídlem i nezávisle na jídle. Pokud se užije s jídlem, může začít působit později.

Jestliže jste užil více přípravku Spedra, než jste měl

Jestliže užijete větší množství přípravku Spedra, měl byste neprodleně informovat svého lékaře. Může se u Vás projevit více nežádoucích účinků, než je běžné, a mohou mít horší průběh.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání přípravku Spedra, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře – můžete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- erekce, která neodeznívá („priapismus“). Pokud dosáhnete erekce, která trvá déle než 4 hodiny, je tento stav nutno co nejdříve léčit, protože jinak může dojít k trvalému poškození penisu (včetně neschopnosti dosáhnout erekce),
- rozmazané vidění,
- náhlé zhoršení nebo ztráta zraku u jednoho nebo obou očí,
- náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu (někdy také můžete pocítit závrať nebo Vám může zvonit v uších).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- zrudnutí
- ucpaný nos

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pocit závratě
- pocit ospalosti nebo velké únavy
- ucpané vedlejší nosní dutiny
- bolest zad
- návaly horka
- pocit nedostatku vzduchu při fyzické námaze

- změny srdeční činnosti zjištěné na záznamu elektrické aktivity srdce (EKG)
- zrychlená srdeční činnost
- vnímání tlukotu srdce v hrudi (palpitace)
- poruchy trávení, pocit žaludeční nevolnosti nebo žaludeční nevolnost
- rozmazané vidění
- zvýšené hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- chřipka
- onemocnění podobné chřipce
- ucpaný nos nebo rýma
- senná rýma
- ucpání nosu, vedlejších nosních dutin nebo horních cest dýchacích, které přivádějí vzduch do plic
- dna
- potíže se spánkem (nespavost)
- předčasná ejakulace
- divný pocit
- pocit neschopnosti být v klidu
- bolest na hrudi
- silná bolest na hrudi
- rychlá srdeční činnost
- vysoký krevní tlak
- sucho v ústech
- bolest žaludku nebo pálení žáhy
- bolest nebo nepříjemný pocit v podbřišku
- průjem
- vyrážka
- bolest v kříži nebo v boku
- bolest svalů
- svalové křeče
- časté močení
- poruchy penisu
- spontánní erekce bez sexuální stimulace
- svědění v oblasti genitálií
- stálý pocit slabosti nebo únavy
- otoky v oblasti chodidel nebo kotníků
- zvýšený krevní tlak
- růžová nebo červená moč, krev v moči
- abnormální srdeční ozva navíc
- abnormální výsledek vyšetření prostaty z krve zvaného „PSA”
- abnormální výsledek vyšetření krve na bilirubin, chemickou látku vznikající při normálním odbourávání červených krvinek
- abnormální výsledek vyšetření krve na kreatinin, chemickou látku vylučovanou močí, která je ukazatelem funkce ledvin
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka
- krvácení z nosu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení

nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spedra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spedra obsahuje

- Léčivou látkou je avanafil. Jedna tableta obsahuje avanafilum 100 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol, kyselina fumarová, hyprolosa, hyprolosa částečně substituovaná, uhličitan vápenatý, magnesium-stearát a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Spedra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spedra je světle žlutá oválná tableta označená na jedné straně číslem „100“. Tablety jsou baleny v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 2x1, 4x1, 8x1 nebo 12x1 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
Avenue de la Gare 1,
1611 Luxembourg,
Lucembursko

Výrobce:

Menarini-Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

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

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

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

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

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

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

Norge
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 / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Spedra 200 mg tablety

avanafilum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat
3. Jak se přípravek Spedra užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Spedra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Spedra a k čemu se používá

Přípravek Spedra obsahuje léčivou látku avanafil. Patří do skupiny léčivých přípravků zvaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Přípravek Spedra se používá k léčbě dospělých mužů, kteří trpí erektilní dysfunkcí (známou také jako impotence). Takto se označuje stav, kdy nelze dosáhnout nebo udržet tvrdost a ztopoření penisu potřebné pro sexuální aktivitu.

Přípravek Spedra působí tak, že pomáhá uvolnit krevní cévy v penisu. Tím se zvýší jeho prokrvení, což pomůže udržet penis tvrdý a ztopořený v případě sexuálního vzrušení. Přípravek Spedra Váš stav nevyлéčí.

Je důležité upozornit, že přípravek Spedra působí pouze v případě sexuální stimulace. Vy i Vaše partnerka musíte stále použít předeheru jako přípravu k uskutečnění pohlavního styku – stejně jako kdybyste tento přípravek neužil.

Přípravek Spedra Vám nepomůže, pokud netrpíte erektilní dysfunkcí. Přípravek Spedra není určen pro ženy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Spedra užívat

Neužívejte přípravek Spedra:

- jestliže jste alergický na avanafil nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Přípravek Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak,
- jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir,

- jestliže užíváte léky na plíšňové infekce, např. ketokonazol, itrakonazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin,
- jestliže máte vážné problémy se srdcem,
- jestliže jste v posledních 6 měsících prodělal cévní mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat,
- jestliže máte nízký nebo vysoký krevní tlak, který není kontrolován léčivými přípravky,
- jestliže máte bolest na hrudi (anginu pectoris) nebo míváte bolest na hrudi během pohlavního styku,
- jestliže máte vážné potíže s játry nebo s ledvinami,
- jestliže trpíte ztrátou zraku jednoho oka z důvodu nedostatečného prokrvení oka (nearterická ischemická neuropatie optického nervu (NAION)),
- jestliže se ve Vaší rodině objevily určité závažné oční problémy (např. *retinitis pigmentosa*)
- pokud užíváte riocigvát. Tento lék se užívá k léčbě pulmonární arteriální hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tj. vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). PDE5 inhibitory zvyšují hypotenzní účinky tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát nebo pokud si nejste jistý, informujte svého lékaře.

Neužívejte přípravek Spedra, pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý, poraďte se před užitím přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Spedra se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte problémy se srdcem. Pohlavní styk pro Vás může představovat riziko,
- jestliže trpíte priapismem, což je erekce přetrvávající 4 hodiny či déle. Může k tomu docházet u mužů s onemocněními, jako je srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukemie,
- jestliže trpíte fyzickým onemocněním postihujícím tvar penisu (jako je angulace, Peyronieova nemoc nebo kavernózní fibróza),
- jestliže máte poruchu krvácivosti nebo aktivní peptický vřed.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Problémy se zrakem nebo sluchem

Někteří muži, kteří užívali podobné přípravky, jako je přípravek Spedra, měli problémy se zrakem a sluchem – více viz „Závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4. Není známo, zda tyto problémy přímo souvisejí s přípravkem Spedra nebo s jinými onemocněními, která případně můžete mít, anebo s kombinací obou faktorů.

Pokud zaznamenáte náhlé zhoršení nebo ztrátu zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku Spedra zkrácené nebo zastřené vidění, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Spedra by neměli užívat děti a dospívající do 18 let věku.

Další léčivé přípravky a přípravek Spedra

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval nebo které možná budete užívat. Je to důležité, protože přípravek Spedra může ovlivnit způsob, jakým působí jiné léčivé přípravky. Také jiné léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob, jakým působí přípravek Spedra.

Zejména informujte svého lékaře a neužívejte přípravek Spedra, pokud užíváte „nitraty“, léky na bolest na hrudi (anginu pectoris), např. amylnitrit nebo glyceryl trinitrát. Prokázalo se, že přípravek

Spedra může zvyšovat účinky těchto léků a významně snížit Váš krevní tlak. Rovněž neužívejte přípravek Spedra, jestliže užíváte léky na HIV nebo AIDS, např. ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir nebo atazanavir, nebo jestliže užíváte léky na plísňové infekce, např. ketokonazol, itraconazol nebo vorikonazol, nebo některá antibiotika na bakteriální infekce, např. klarithromycin nebo telithromycin (viz začátek bodu 2 pod „Neužívejte přípravek Spedra“).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků:

- takzvané „alfa blokátory“ – na problémy s prostatou nebo na snížení vysokého krevního tlaku,
- léky na nepravidelný srdeční rytmus („arytmii“), např. chinidin, prokainamid, amiodaron nebo sotalol,
- antibiotika k léčbě infekcí, např. erythromycin,
- fenobarbital nebo primidon – na epilepsii,
- karbamazepin – na epilepsii, ke stabilizaci nálady nebo na určité typy bolesti,
- jiné léky, které mohou snižovat odbourávání přípravku Spedra v organismu („středně silné inhibitory CYP3A4“), včetně amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu,
- riocigvát.

Neužívejte přípravek Spedra souběžně s jinými léky na erektilní dysfunkci, jako je sildenafil, tadalafil nebo vardenafil.

Pokud se Vás týká kterýkoli z výše uvedených stavů, poraďte se před užíváním přípravku Spedra se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Spedra s pitím a alkoholem

Pití grapefruitového džusu může zvýšit expozici léčivému přípravku a je třeba se mu vyhýbat v průběhu 24 hodin před užitím přípravku Spedra.

Pití alkoholu současně s užitím přípravku Spedra může zvýšit srdeční frekvenci a snížit krevní tlak. Může se Vám motat hlava (zejména vstaje), můžete mít bolesti hlavy nebo pocity tlukotu srdce v hrudi (palpitace). Pití alkoholu může také snížit Vaši schopnost dosáhnout erekce.

Plodnost

Po podání jediné perorální dávky avanafilu 200 mg u zdravých dobrovolníků nebyl zjištěn žádný účinek na pohyblivost či strukturu spermií.

Opakované perorální (podávané ústy) podávání avanafilu 100 mg po dobu 26 týdnů zdravým dobrovolníkům a dospělým mužům s mírnou erektilní dysfunkcí nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky na koncentraci, počet, pohyblivost nebo tvar spermií.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Spedra může vyvolávat závratě nebo zhoršit zrak. Pokud k tomu dojde, neřidte dopravní prostředky, nejezděte na kole, nepoužívejte nástroje ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Spedra užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je 100 mg tableta podle potřeby. Neměl byste užívat přípravek Spedra častěji než jednou za den. Pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš slabá, mohl jste dostat

dávku 200 mg v jedné tabletě, nebo pokud Váš lékař rozhodl, že dávka 100 mg je pro Vás příliš silná, mohl jste dostat dávku 50 mg v jedné tabletě.

Úprava dávky může být nutná také při užívání přípravku Spedra společně s některými jinými léky. Pokud užíváte léky, jako je erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir nebo verapamil („středně silné inhibitory CYP3A4“), je doporučená dávka přípravku Spedra 100mg tableta s odstupem nejméně 2 dnů mezi jednotlivými dávkami.

Přípravek Spedra byste měl užít přibližně 15 až 30 minut před pohlavním stykem. Nezapomeňte, že přípravek Spedra Vám pomůže dosáhnout erekce, pouze pokud budete sexuálně stimulován.

Přípravek Spedra lze užívat s jídlem i nezávisle na jídle. Pokud se užije s jídlem, může začít působit později.

Jestliže jste užil více přípravku Spedra, než jste měl

Jestliže užijete větší množství přípravku Spedra, měl byste neprodleně informovat svého lékaře. Může se u Vás projevit více nežádoucích účinků, než je běžné, a mohou mít horší průběh.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání přípravku Spedra, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře – můžete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- erekce, která neodeznívá („priapismus“). Pokud dosáhnete erekce, která trvá déle než 4 hodiny, je tento stav nutno co nejdříve léčit, protože jinak může dojít k trvalému poškození penisu (včetně neschopnosti dosáhnout erekce),
- rozmazané vidění,
- náhlé zhoršení nebo ztráta zraku u jednoho nebo obou očí,
- náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu (někdy také můžete pocítit závrat' nebo Vám může zvonit v uších).

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Spedra užívat a ihned vyhledejte lékaře.

Mezi další nežádoucí účinky patří:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- zrudnutí
- ucpaný nos

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pocit závratě
- pocit ospalosti nebo velké únavy
- ucpané vedlejší nosní dutiny
- bolest zad
- návaly horka
- pocit nedostatku vzduchu při fyzické námaze
- změny srdeční činnosti zjištěné na záznamu elektrické aktivity srdce (EKG)
- zrychlená srdeční činnost

- vnímání tlukotu srdce v hrudi (palpitace)
- poruchy trávení, pocit žaludeční nevolnosti nebo žaludeční nevolnost
- rozmazané vidění
- zvýšené hladiny jaterních enzymů

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- chřipka
- onemocnění podobné chřipce
- ucpaný nos nebo rýma
- senná rýma
- ucpaní nosu, vedlejších nosních dutin nebo horních cest dýchacích, které přivádějí vzduch do plic
- dna
- potíže se spánkem (nespavost)
- předčasná ejakulace
- divný pocit
- pocit neschopnosti být v klidu
- bolest na hrudi
- silná bolest na hrudi
- rychlá srdeční činnost
- vysoký krevní tlak
- sucho v ústech
- bolest žaludku nebo pálení žáhy
- bolest nebo nepříjemný pocit v podbříšku
- průjem
- vyrážka
- bolest v kříži nebo v boku
- bolest svalů
- svalové křeče
- časté močení
- poruchy penisu
- spontánní erekce bez sexuální stimulace
- svědění v oblasti genitálií
- stálý pocit slabosti nebo únavy
- otoky v oblasti chodidel nebo kotníků
- zvýšený krevní tlak
- růžová nebo červená moč, krev v moči
- abnormální srdeční ozva navíc
- abnormální výsledek vyšetření prostaty z krve zvaného „PSA”
- abnormální výsledek vyšetření krve na bilirubin, chemickou látku vznikající při normálním odbourávání červených krvinek
- abnormální výsledek vyšetření krve na kreatinin, chemickou látku vylučovanou močí, která je ukazatelem funkce ledvin
- zvýšení tělesné hmotnosti
- horečka
- krvácení z nosu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Spedra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Spedra obsahuje

- Léčivou látkou je avanafil. Jedna tableta obsahuje avanafilum 200 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol, kyselina fumarová, hypolosa, hypolosa částečně substituovaná, uhličitan vápenatý, magnesium-stearát a žlutý oxid železitý (E172).

Jak přípravek Spedra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Spedra je světle žlutá oválná tableta označená na jedné straně číslem „200“. Tablety jsou baleny v perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 2x1, 4x1, 8x1 nebo 12x1 tablet.

Ve Vaší zemi nemusí být na trhu všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
Avenue de la Gare 1,
1611 Luxembourg,
Lucembursko

Výrobce:

Menarini-Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Drážďany
Německo

nebo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Берлин-Хеми/А. Менарини БългарияЕООД
тел.: +359 2 454 0950

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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 / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro avanafil dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o centrální serózní chorioretinopatii z literatury a spontánních hlášení včetně jednoho případu s blízkou časovou souvislostí, pozitivní de-challenge a dále s ohledem na věrohodný mechanismus účinku zvažuje výbor PRAC možnost kauzálního vztahu mezi avanafílem a centrální serózní chorioretinopatií. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících avanafil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se avanafilu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících avanafil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.