

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 50 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 50 mg аванафил (avanafil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Бледожълти овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение "50" от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде ефективно действието на Spedra, е необходима сексуална стимулация.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Употреба при възрастни мъже*

Препоръчителната доза е 100 mg, които се вземат при нужда приблизително 15 до 30 минути преди половия акт (вж. точка 5.1). В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена максимално до 200 mg или намалена до 50 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. Необходима е сексуална стимулация за повлияване от лечението.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст ( $\geq 65$ -годишни)*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст. Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст, на 70 години и повече.

##### *Бъбречно увреждане*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min). Spedra е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min, но  $< 80$  ml/min), които са включени във фаза 3 проучвания, се наблюдава намалена ефикасност в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

##### *Чернодробно увреждане*

Spedra е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по скалата на Child Pugh) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане

(клас А или В по скалата на Child Pugh) лечението трябва да се започне с минималната ефикасна доза и дозировката да се коригира въз основа на поносимостта.

#### *Употреба при пациенти с диабет*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с диабет.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Spedra в педиатричната популация за показанието еректилна дисфункция.

#### *Употреба при пациенти, приемащи други лекарства*

##### *Едновременна употреба на СУР3А4 инхибитори*

Едновременното прилагане на аванафил с мощни СУР3А4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавор, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

При пациенти, получаващи едновременно лечение с умерено мощни СУР3А4 инхибитори (включително еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил), максималната препоръчителна доза аванафил не трябва да надвишава 100 mg, с интервал между дозите не по-малък от 48 часа (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

За перорална употреба. При прием на Spedra по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

За пациенти, които под каквато и да било форма приемат съединения, отделящи органични нитрати или азотен оксид (като амил нитрит) (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5), включително аванафил, със стимулатори на гуанилат циклаза, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като е възможно да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Лекарите трябва да вземат предвид потенциалния кардиологичен риск при сексуална активност на пациенти със съществуващо сърдечносъдово заболяване, преди да им изпишат Spedra.

Употребата на аванафил е противопоказна при:

- Пациенти, които са имали инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или животозастрашаваща аритмия през последните 6 месеца;
- Пациенти с хипотония в покой (кръвно налягане < 90/50 mmHg) или хипертония (кръвно налягане > 170/100 mmHg);
- Пациенти с нестабилна стенокардия, стенокардия при полов акт или застойна сърдечна недостатъчност от II функционален клас и по-висок, класифицирана съгласно Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по скалата на Child Pugh).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с преходен прием на инхибитор на PDE5 (вж. точка 4.4).

Пациенти с известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината.

Пациенти, които използват мощни СYP3A4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Преди да бъде назначено медикаментозно лечение, е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

##### Сърдечносъдов статус

Преди започване на каквото и да било лечение на еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечносъдовия статус на пациентите си, тъй като съществува известен сърдечен риск, свързан със сексуалната активност (вж. точка 4.3). Аванафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.5), и поради това засилва хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3). Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт, напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, може да бъдат чувствителни към действието на вазодилатори, включително PDE5 инхибитори.

##### Приапизъм

Пациенти, които получат ерекция, която продължава 4 часа или повече (приапизъм), трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, резултатът може да бъде увреждане на тъканта на пениса или трайна загуба на потентност. Аванафил трябва да се използва внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Пейрони) или при пациенти със състояния, които предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

##### Зрителни проблеми

Съобщавани са зрителни дефекти и случаи на неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН) във връзка с приема на други PDE5 инхибитори. В случай на внезапни нарушения на зрението пациентът трябва да бъде посъветван да спре приема на Spedra и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

##### Ефекти върху кръвосъсирването

*In vitro* проучвания върху човешки тромбоцити показват, че PDE5 инхибиторите самостоятелно не оказват ефект върху тромбоцитната агрегация, но при супратерапевтични дози те потенцират антиагрегантните свойства на съединението натриев нитропрусид, което е донор на азотен оксид. При хора PDE5 инхибиторите изглежда не повлияват допълнително времето на кръвене както самостоятелно, така и в комбинация с ацетилсалицилова киселина.

Няма информация за безопасността при приема на аванафил от пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активни пептични язви. Поради това аванафил трябва да се предписва на такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

##### Намалена или внезапна загуба на слух

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на PDE5 инхибитори, включително аванафил, и незабавно да потърсят медицинска консултация в случай на внезапно намаляване или загуба на слуха. Такива случаи, които е възможно да бъдат придружени от шум в ушите и замаяност, са съобщавани по време на прием на PDE5 инхибитори. Не е възможно да бъде

определено дали тези случаи са свързани пряко с приемането на PDE5 инхибитори или с други фактори.

#### Едновременен прием на алфа-блокери

Едновременният прием на алфа-блокери и аванафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти поради адитивни вазодилаторни ефекти (вж. точка 4.5).

Трябва да се вземе предвид следното:

- Пациентите трябва да бъдат стабилизирани на терапия с алфа-блокери, преди да започнат приема на Spedra. Пациенти, които показват хемодинамична нестабилност при терапия само с алфа-блокери, са с повишен риск от симптоматична хипотония при едновременен прием на аванафил.
- При пациенти, които са стабилизирани на терапия с алфа-блокери, трябва да се започне с най-ниската доза от 50 mg аванафил.
- При пациенти, които вече приемат оптимална доза Spedra, терапията с алфа-блокери трябва да започне с най-ниската доза. При прием на аванафил поетапното повишаване на дозата на алфа-блокера може да бъде свързано с по-нататъшно понижаване на кръвното налягане.
- Безопасността на комбинираната употреба на аванафил и алфа-блокери може да бъде повлияна от други променливи, включително изпразване на вътресъдовия обем, и от други антихипертензивни лекарства.

#### Едновременно приложение със СYP3A4 инхибитори

Едновременно приложение на аванафил с мощни инхибитори на СYP3A4 като кетоконазол или ритонавир е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

#### Едновременно приложение на други лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на Spedra с други PDE5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Пациентите трябва да бъдат информирани да не приемат Spedra в такива комбинации.

#### Едновременен прием на алкохол

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши потенциала за симптоматична хипотония (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на аванафил и алкохол може да повиши вероятността от хипотония, замаяване или синкоп. Лекарите също трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на симптоми на ортостатична хипотония.

#### Непроучени популации

Аванафил не е оценяван при пациенти с еректилна дисфункция в резултат на увреда на гръбначния стълб или други неврологични нарушения и при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Потенциал за фармакодинамични взаимодействия с аванафил

##### *Нитрати*

Аванафил показва потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите при здрави лица в сравнение с плацебо. Счита се, че това е в резултат от комбинираните ефекти на нитрати и аванафил върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). Поради това приемането на аванафил от пациенти, които използват под каквато и да било форма съединения на органични нитрати или отделящи азотен оксид (като амил нитрит) е противопоказано. При пациент, който е приел аванафил в рамките на 12 часа от момента, в който назначаването на нитрат се счита за медицински наложително при животозастрашаваща ситуация, вероятността от значим и потенциално опасен спад в кръвното налягане се повишава. При такива обстоятелства нитратите трябва да се назначават само под непосредствен лекарски контрол и подходящо хемодинамично проследяване (вж. точка 4.3).

#### *Лекарствени продукти, понижаващи системното кръвно налягане*

Като вазодилатор аванафилът може да понижи системното кръвно налягане. При използване на Spedra в комбинация с друг лекарствен продукт, който понижава системното кръвно налягане, адитивните ефекти могат да се засилят и да доведат до симптоматична хипотония (напр. замаяност, виене на свят, синкоп или състояние, близко до синкоп). Във фаза III от клинични изпитвания не са наблюдавани случаи на „хипотония“, но са съобщавани случаи на „замаяност“ (вж. точка 4.8). Имало е един епизод на „синкоп“ при пациент на плацебо и един епизод при 100 mg аванафил по време на фаза III клинични изпитвания на аванафил.

Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт (напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза) и такива с тежко увреден автономен контрол на кръвното налягане може да са особено чувствителни към действието на вазодилатори, включително аванафил (вж. точка 4.4).

#### *Алфа-блокери*

Проучени са хемодинамичните взаимодействия с доксazosин и тамсулозин при здрави лица в едно кръстосано клинично изпитване, обособено в два периода. При пациенти, които са стабилизирани на лечение с доксazosин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 2.5 mmHg и 6.0 mmHg. Като цяло, след прием на аванафил, 7 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното му ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

При пациенти, които са стабилизирани на лечение с тамсулозин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 3.6 mmHg и 3.1 mmHg, като 5 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

#### *Антихипертензивни средства, различни от алфа-блокери*

Беше проведено клинично изпитване за оценка на ефекта на аванафил върху потенцирането на понижаващите кръвното налягане ефекти на избрани антихипертензивни лекарствени средства (амлодипин и еналаприл). Резултатите показаха средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало положение от 2/3 mmHg в сравнение с плацебо при еналаприл и 1/-1 mmHg при амлодипин, когато едновременно с това се приема аванафил. Установи се статистически значима разлика в максималното намаление от изходно ниво в диастолната стойност на кръвното налягане в легнало положение само при еналаприл и аванафил, което се връща до изходната си стойност 4 часа след приетата доза аванафил. И в двете кохорти по един пациент е имал понижаване на кръвното налягане без симптоматика на хипотония, което е отзвучало в рамките на 1 час от началото. Аванафил не е имал ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин, но амлодипинът е повишил максималната и обща експозиция на аванафил съответно с 28 % и 60 % (вж. точка 4.4).

#### *Алкохол*

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши вероятността от симптоматична хипотония. При кръстосано по три начина проучване с еднократна доза за оценка на здрави лица средното максимално намаление на диастолното кръвно налягане е било значително по-голямо след прием на аванафил в комбинация с алкохол, отколкото след прием само на аванафил (3.2 mmHg) или само на алкохол (5.0 mmHg) (вж. точка 4.4).

#### *Други лечения при еректилна дисфункция*

Безопасността и ефикасността на комбинациите на аванафил и други PDE5 инхибитори или други начини за лечение на еректилна дисфункция не са проучени (вж. точка 4.4).

#### Влияние на други вещества върху аванафил

Аванафил е субстрат на и се метаболизира преобладаващо от CYP3A4. Проучвания са показали, че лекарствени средства, които инхибират CYP3A4, е възможно да увеличат експозицията на аванафил (вж. точка 4.2).

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Кетоконазол (400 mg дневно), селективен и много мощен инхибитор на CYP3A4, е довел до 3 пъти нарастване на  $C_{max}$  и 14 пъти на експозицията (AUC) на еднократна доза аванафил 50 mg и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Ритонавир (600 mg два пъти дневно), много мощен CYP3A4 инхибитор, който също така инхибира CYP2C9, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 50 mg съответно приблизително 2 пъти и 13 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Може да се очаква и други силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир и телитромицин) да имат сходни ефекти. Поради това едновременното приемане на аванафил с мощни инхибитори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Еритромицин (500 mg два пъти дневно), умерено силен CYP3A4 инхибитор, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно приблизително 2 пъти и 3 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 8 часа. Може да се очаква и други умерено силни CYP3A4 инхибитори (напр. ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил) да имат сходни ефекти. Следователно, максималната препоръчителна доза аванафил е 100 mg в рамките на 48 часа при пациенти, които приемат CYP3A4 инхибитори с умерено действие и не трябва да се надвишава (вж. точка 4.2).

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия, други инхибитори на CYP3A4, включително и сокът от грейпфрут, е вероятно да повишат експозицията на аванафил. Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват сок от грейпфрут в рамките на 24 часа преди приема на аванафил.

#### *CYP3A4 субстрат*

Амлодипин (5 mg дневно) е довел до нарастване на  $C_{max}$  и а AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно с 28 % и 60 %. Тези промени в експозицията не се определят като клинично значими. Не е наблюдаван ефект от еднократна доза аванафил върху плазмените нива на амлодипин.

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия на аванафил с ривароксабан и аликсабан (и двата са субстрати на CYP3A4), взаимодействие не се очаква.

#### *Активатори на цитохром P450*

Не е правена оценка на възможния ефект на CYP активатори, особено активатори на CYP3A4 (напр. бозентан, карбамазепин, ефавиренц, фенобарбитал и рифампицин) върху фармакокинетиката и ефикасността на аванафил. Не се препоръчва едновременната употреба на аванафил и CYP активатор, тъй като комбинацията може да намали ефикасността на аванафил.

#### Ефекти на аванафил върху други лекарствени продукти

##### *Инхибиране на цитохром P450*

При проучвания *in vitro* в човешки чернодробни микрозомни аванафил е показал пренебрежимо малък потенциал за лекарствени взаимодействия с CYP1A1/2, 2A6, 2B6 и 2E1. Нещо повече, метаболитите на аванафил (M4, M16 и M27), също са показали минимална степен на инхибиране на CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Въз основа на тези данни аванафил не се очаква да има значим ефект върху други лекарствени продукти, метаболизирани от тези ензими.

Тъй като данните *in vitro* са установили възможни взаимодействия на аванафил със CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 и 3A4, допълнителни клинични проучвания, използващи омепразол, розиглитазон и дезипрамин, не показват клинично значими взаимодействия със CYPs 2C19, 2C8/9 и 2D6.

#### *Индуциране на цитохром P450*

Направена е оценка *in vitro* на потенциалното индуциране на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 от аванафил в първични човешки хепатоцити, която не установява каквото и да било възможно взаимодействие при клинично значими концентрации.

#### *Транспортери*

*In vitro* резултатите показват, че аванафил притежава умерен потенциал за действие като P-гр субстрат и P-гр инхибитор с дигоксин като субстрат в концентрации, по-ниски от изчислената чревна концентрация. Потенциалът на аванафил да повлиява преноса на други лекарствени продукти, медириани от P-гр, не е известен.

Въз основа на *in vitro* данни при клинично значими концентрации аванафил може да бъде инхибитор на BCRP. При клинично значими концентрации аванафил не е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и BSEP.

Остава неизвестно влиянието на аванафил върху други транспортери.

#### *Риоцигуат*

Предклиничните проучвания показват адитивен системен ефект на понижаване на кръвното налягане при комбиниране на инхибитори на PDE5 с риоцигуат. В клинични проучвания риоцигуат показва, че потенцира хипотензивния ефект на инхибитори на PDE5. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията при проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с инхибитори на PDE5, включително аванафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Spedra не е показан за употреба при жени.

Няма данни за употреба на аванафил при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или косвени вредни ефекти, свързани с бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

Няма налични данни за употреба на аванафил по време на кърмене.

#### Фертилитет

Няма влияние върху двигателната способност или морфологията на спермата след перорален прием на еднократни дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция, пероралното приложение на дневна доза 100 mg аванафил за период от 26 седмици не се свързва с проява на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Spedra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като в клинични изпитвания с аванафил се съобщава за замаяност и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Spedra преди да шофират или да работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност



Профилът на безопасност на Spedra се основава на 2566 лица, които са получавали аванафил в рамките на клинична развойна програма. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните проучвания, са били главоболие, зачервяване, назална конгестия и конгестия на синусите и болки в гърба. Като цяло нежеланите събития и нежеланите реакции при лица, лекувани с аванафил, са по-чести при лица с индекс на телесна маса (ИТМ) <25 (лица с нормален ИТМ).

При дългосрочното клинично проучване процентът на пациентите с нежелани лекарствени реакции намалява с увеличаване на продължителността на експозицията.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу изброява нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични изпитвания, съгласно приетите от MedDRA правила за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>			Грип Назофарингит
<b>Нарушения на имунната система</b>			Сезонни алергии
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			Подягра
<b>Психични нарушения</b>			Безсъние Преждевременна еякулация Неподходящ ефект
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие	Замайване Сомнолентност Синусово главоболие	Психомоторна хиперактивност
<b>Нарушения на очите</b>		Замъглено зрение	
<b>Сърдечни нарушения</b>		Палпитации	Стенокардия Тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	Зачервяване	Горещи вълни	Хипертония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Назална конгестия	Синусова конгестия Диспнея при усилие	Ринорея Конгестия на горните дихателни пътища Епистаксис
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Диспепсия Гадене Повръщане Стомашен дискомфорт	Сухота в устата Гастрит Болки ниско в корема Диария

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Болка в гърба Мускулна напрегнатост	Болка в хълбока Миалгия Мускулни спазми
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			Нарушение на пениса Спонтанна ерекция на пениса Генитален сърбеж
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора	Астения Гръдна болка Грипоподобно заболяване Периферни отоци
<b>Изследвания</b>		Увеличени стойности на чернодробни ензими Отклонение в електрокардиограмата Увеличена сърдечна честота	Повишено кръвно налягане Присъствие на кръв в урината Сърдечен шум Увеличени стойности на простатен специфичен антиген Увеличаване на теглото Увеличени стойности на билирубин в кръвта Увеличени стойности на креатинин в кръвта Повишена телесна температура

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при други PDE5 инхибитори

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за неартериална предна исхемична оптична невропатия (NAION) и внезапна загуба на слух . В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи (вж. точка 4.4)..

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за приапизъм. В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи.

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за хематурия, хематоспермия и пенилна хеморагия.

Хипотония се съобщава след пускането на пазара на други PDE5 инхибитори, а в клинични изпитвания на аванафил се съобщава за замайване – симптом, често причинен от понижено кръвно налягане (вж. точка 4.5).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

На здрави лица са давани единични дози до 800 mg аванафил, а на пациенти са давани многократно дневни дози до 300 mg. Нежеланите лекарствени реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но тяхната честота и тежест са били по-изразени.

В случай на предозиране трябва да се предприемат стандартните помощни мерки при нужда. Не се очаква хемодиализата да ускори клирънса, тъй като аванафил се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични; Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция  
АТС код: G04BE10

#### Механизъм на действие

Аванафил е силно селективен и мощен, обратим инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP)-специфичната фосфодиестераза тип 5. Когато сексуалната стимулация поражда локално освобождаване на азотен оксид, инхибирането на PDE5 от аванафил води до повишени нива на сGMP в кавернозното тяло на пениса. Това води до отпускане на гладката мускулатура и притока на кръв в тъканите на пениса, в резултат на което се получава ерекция. Аванафил няма ефект при липса на сексуална стимулация.

#### Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че аванафил е силно селективен по отношение на PDE5. Неговият ефект върху PDE5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази (> 100 пъти при PDE6; > 1000 пъти при PDE4, PDE8 и PDE10; > 5000 пъти при PDE2 и PDE7; > 10 000 пъти при PDE1, PDE3, PDE9 и PDE11). Аванафил е > 100 пъти по-селективен за PDE5, отколкото за PDE6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. Приблизително 20 000 пъти по-високата селективност за PDE5, отколкото за PDE3, и ензим, който се намира в сърцето и кръвоносните съдове, е важна, тъй като PDE3 участва в контрола на сърдечния контрактилитет.

В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) приемът на аванафил 200 mg е предизвикал ерекция, считана за достатъчна за проникване (60 % ригидност по скалата

RigiScan), при някои пациенти в рамките на 20 минути след приетата доза и като цяло повлияването на тези пациенти от аванафил е било статистически значимо в рамките на 20 – 40 минути, в сравнение с плацебо групата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е направена оценка на влиянието на аванафил върху способността на мъже с еректилна дисфункция (ЕД) да получат и поддържат ерекция, достатъчна за удовлетворителна сексуална активност. Аванафил е оценен в рамките на 4 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно групови изпитвания с продължителност до 3 месеца при обща популация с ЕД, при пациенти с диабет тип 1 или тип 2 и ЕД и при пациенти с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия. Четвъртото проучване е изследвало началото на действие на аванафил в две дози (100 mg и 200 mg) по отношение на дяла опити за сексуален контакт на участник, които са довели до удовлетворително завършил полов акт. Общо 1774 пациенти са получавали аванафил, който е приеман при нужда в дози съответно от 50 mg (едно проучване), 100 mg и 200 mg (четири проучвания). Пациентите са били инструктирани да вземат по една доза от изпитвания лекарствен продукт приблизително 30 минути преди започване на сексуална дейност. В четвъртото проучване пациентите са били насърчавани да правят опити за полов акт около 15 минути след прилагане, за да се оцени началото на еректогенния ефект на аванафил, приеман при необходимост в дози по 100 mg и 200 mg.

Освен това една подгрупа пациенти е била включена в открито разширено изпитване, в което 493 пациента са получавали аванафил за период от поне 6 месеца, а 153 — поне 12 месеца. Първоначално пациентите са започнали с аванафил 100 mg и по всяко време в рамките на изпитването са имали възможността да поискат дозата аванафил да бъде увеличена до 200 mg или намалена до 50 mg в зависимост от тяхното индивидуално повлияване от лечението.

Във всички изпитвания са наблюдавани статистически значими подобрения във всички основни показатели за ефикасност и при трите дози аванафил в сравнение с плацебо ефекта. Тези разлики се запазват и при дългосрочното лечение (по отношение на проучванията в общата популация с ЕД, при диабетици с ЕД, при мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия и в откритото разширено изпитване).

При общата популация с ЕД, средният процент на опити, довели до успешен полов акт са били съответно приблизително 47 %, 58 % и 59 % при групите приемали 50 mg, 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 28 % при плацебо групата.

При пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, средният процент на опити, довели до успешен полов акт, са били съответно 34 % и 40 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 21 % при плацебо групата.

При мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия, средният процент на опитите, завършили с успешен полов акт, са били съответно приблизително 23 % и 26 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, спрямо приблизително 9 % при плацебо групата.

В проучването за начало на действие, аванафил е демонстрирал статистически значимо подобрение в първичната променлива за ефикасност (среден дял успешни отговори на участник след приложение на доза, съгласно Профил на опитите за осъществяване на полов акт (Sexual Encounter Profile 3, SEP3)) спрямо плацебо, водещо до успешен полов акт в 24,71% от опитите при доза 100 mg и 28,18% при доза 200 mg около 15 минути след прилагане спрямо 13,78% за плацебо.

При всички основни изпитвания на аванафил процентът на успешните опити за полов акт е значително по-висок при всички дози аванафил в сравнение с резултатите от плацебо, като са проучени опити при всякакви интервали от време след прием на дозата.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spedra във всички подгрупи на педиатричната популация с еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Аванафил се абсорбира бързо след перорален прием, като медианата на  $T_{max}$  е от 30 до 45 минути. Фармакокинетичните му характеристики нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници. Елиминира се предимно чрез чернодробен метаболизъм (основно CYP3A4). Едновременното прилагане на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол и ритонавир) се свързва с повишена експозиция на аванафил (вж. точка 4.5). Аванафил има полуживот в крайна фаза приблизително 6 – 17 часа.

### Абсорбция

Аванафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 до 0,75 часа след перорален прием на гладно. Ако аванафил се приеме с храна с високо съдържание на мазнини, скоростта на абсорбция се понижава със средно забавяне до достигане на максимална концентрация  $T_{max}$  от 1.25 часа и средно понижаване на  $C_{max}$  от 39 % (200 mg). Няма влияние върху степента на експозиция (AUC). Малките промени в  $C_{max}$  на аванафил имат минимална клинична значимост.

### Разпределение

Аванафил се свързва приблизително 99 % с плазмени протеини. Свързването с протеина не зависи от общата концентрация на активното вещество, възраст, бъбречна и чернодробна функция. Не е установено натрупване на аванафил в плазмата, при дозиране от 200mg два пъти дневно в продължение на 7 дни. На база на отчитане на наличието на аванафил в спермата на здрави доброволци 45-90 минути след прием на дозата, по-малко от 0,0002 % от приетата доза може да се открие в спермата на пациентите.

### Биотрансформация

Аванафил се екскретира предимно от CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (вторичен път) чернодробни микрозомни изоензими. Плазмените концентрации на основните циркулиращи метаболити, M4 и M16, са съответно приблизително 23 % и 29 % от основното съединение. Метаболитът M4 показва профил на селективност към фосфодиестераза, сходен на този на аванафил и *in vitro* инхибиторна ефикасност при PDE5 18 % от тази на аванафил. Следователно M4 отговаря за приблизително 4 % от общата фармакологична активност. Метаболитът M16 е неактивен спрямо PDE5.

### Елиминиране

Аванафил се метаболизира екстензивно при човешка популация. След перорален прием аванафил се екскретира под формата на метаболити предимно с изпражненията (приблизително 63 % от пероралната доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 21 % от приетата перорална доза).

### Други специфични популации

#### *Старческа възраст*

По-възрастните пациенти (65 и повече години) имат съпоставима експозиция с наблюдаваните такива при по-млади пациенти (18 - 45-годишни). Данните за лица над 70-годишна възраст обаче са ограничени.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко (креатининов клирънс  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) и умерено (креатининов клирънс  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на единична доза аванафил 200 mg не се променя. Липсват данни за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или в крайна фаза на бъбречна болест, които са на хемодиализа.

### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по скалата на Child Pugh) са показали експозиция, съпоставима с тази при пациенти с нормална чернодробна функция при прием на еднократна доза аванафил 200 mg.

Експозицията 4 часа след приетата доза е била по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по скалата на Child Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция след доза от 200 mg аванафил. Максималната концентрация и експозиция е била подобна на тази, наблюдавана след прием от пациенти с нормална чернодробна функция на ефикасна доза аванафил 100 mg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

При изпитване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, е наблюдавано намаляване на фертилитета и подвижността на сперматозоидите, променени естрални цикли и повишен процент на аномалии в спермата при доза 1000 mg/kg/дневно – доза, която също така е предизвикала токсичност при третираните мъжки и женски плъхове. Не е забелязано влияние върху фертилитета или качеството на спермата при дози до 300 mg/kg/дневно (при мъжки плъхове това е 9-пъти човешка експозиция, изчислена на база на необвързаната AUC при доза от 200 mg). Не са открити свързани с лечението находки в тестисите на мишки и плъхове, третирани с дози до 600 или 1000 mg/kg/дневно за период от 2 години, както и не са открити находки в тестисите на кучета, третирани с аванафил за период от 9 месеца при третирането им с дози, 110 пъти от допустимите при лечение на хора като максимална препоръчителна доза за хора (Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

При бременни плъхове не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембрионална токсичност или фетотоксичност при дози до 300 mg/kg/дневно (приблизително 15 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup> при пациент с тегло 60 kg). При токсична за майката доза от 1000 mg/kg/дневно (приблизително 49 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup>), е наблюдавано намалено тегло на плода без признаци на тератогенност. При бременни зайци, не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при дози до 240 mg/kg/дневно (приблизително 23 пъти максималната препоръчителна доза MRHD на база mg/m<sup>2</sup>). При проучване със зайци е наблюдавана токсичност за майката при 240 mg/kg/дневно.

При проучване с плъхове за проследяване на пренатално и постнатално развитие, малките са показали трайни понижения в телесното тегло при доза 300 mg/kg/дневно и по-висока (приблизително 15 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>) и забавено полово развитие при 600 mg/kg/дневно (приблизително 29 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Фумарова киселина  
Хидроксипропилцелулоза  
Хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване  
Калциев карбонат  
Магнезиев стеарат  
Жълт железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

5 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PCFTE/алуминиеви, перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии по 4x1, 8x1 и 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/001-003

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 юни, 2013 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spedra 100 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg аванафил (avanafil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледожълти овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение "100" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде ефективно действието на Spedra, е необходима сексуална стимулация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Употреба при възрастни мъже*

Препоръчителната доза е 100 mg, които се вземат при нужда приблизително 15 до 30 минути преди половия акт (вж. точка 5.1). В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена максимално до 200 mg или намалена до 50 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. Необходима е сексуална стимулация за повлияване от лечението.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст ( $\geq 65$ -годишни)*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст. Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст, на 70 години и повече.

##### *Бъбречно увреждане*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min). Spedra е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min, но  $< 80$  ml/min), които са включени във фаза 3 проучвания, се наблюдава намалена ефикасност в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

##### *Чернодробно увреждане*

Spedra е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по скалата на Child Pugh) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане



(клас А или В по скалата на Child Pugh) лечението трябва да се започне с минималната ефикасна доза и дозировката да се коригира въз основа на поносимостта.

#### *Употреба при пациенти с диабет*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с диабет.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Spedra в педиатричната популация за показанието еректилна дисфункция.

#### *Употреба при пациенти, приемащи други лекарства*

##### *Едновременна употреба на СУР3А4 инхибитори*

Едновременното прилагане на аванафил с мощни СУР3А4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавор, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

При пациенти, получаващи едновременно лечение с умерено мощни СУР3А4 инхибитори (включително еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил), максималната препоръчителна доза аванафил не трябва да надвишава 100 mg, с интервал между дозите не по-малък от 48 часа (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

За перорална употреба. При прием на Spedra по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

За пациенти, които под каквато и да било форма приемат съединения, отделящи органични нитрати или азотен оксид (като амил нитрит) (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5), включително аванафил, със стимулатори на гуанилат циклаза, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като е възможно да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Лекарите трябва да вземат предвид потенциалния кардиологичен риск при сексуална активност на пациенти със съществуващо сърдечносъдово заболяване, преди да им изпишат Spedra.

Употребата на аванафил е противопоказна при:

- Пациенти, които са имали инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или животозастрашаваща аритмия през последните 6 месеца;
- Пациенти с хипотония в покой (кръвно налягане < 90/50 mmHg) или хипертония (кръвно налягане > 170/100 mmHg);
- Пациенти с нестабилна стенокардия, стенокардия при полов акт или застойна сърдечна недостатъчност от II функционален клас и по-висок, класифицирана съгласно Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по скалата на Child Pugh).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с преходен прием на инхибитор на PDE5 (вж. точка 4.4).

Пациенти с известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината.

Пациенти, които използват мощни СYP3A4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Преди да бъде назначено медикаментозно лечение, е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

##### Сърдечносъдов статус

Преди започване на каквото и да било лечение на еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечносъдовия статус на пациентите си, тъй като съществува известен сърдечен риск, свързан със сексуалната активност (вж. точка 4.3). Аванафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.5), и поради това засилва хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3). Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт, напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, може да бъдат чувствителни към действието на вазодилатори, включително PDE5 инхибитори.

##### Приапизъм

Пациенти, които получат ерекция, която продължава 4 часа или повече (приапизъм), трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, резултатът може да бъде увреждане на тъканта на пениса или трайна загуба на потентност. Аванафил трябва да се използва внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Пейрони) или при пациенти със състояния, които предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

##### Зрителни проблеми

Съобщавани са зрителни дефекти и случаи на неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН) във връзка с приема на други PDE5 инхибитори. В случай на внезапни нарушения на зрението пациентът трябва да бъде посъветван да спре приема на Spedra и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

##### Ефекти върху кръвосъсирването

*In vitro* проучвания върху човешки тромбоцити показват, че PDE5 инхибиторите самостоятелно не оказват ефект върху тромбоцитната агрегация, но при супратерапевтични дози те потенцират антиагрегантните свойства на съединението натриев нитропрусид, което е донор на азотен оксид. При хора PDE5 инхибиторите изглежда не повлияват допълнително времето на кръвене както самостоятелно, така и в комбинация с ацетилсалицилова киселина.

Няма информация за безопасността при приема на аванафил от пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активни пептични язви. Поради това аванафил трябва да се предписва на такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

##### Намалена или внезапна загуба на слух

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на PDE5 инхибитори, включително аванафил, и незабавно да потърсят медицинска консултация в случай на внезапно намаляване или загуба на слуха. Такива случаи, които е възможно да бъдат придружени от шум в ушите и замаяност, са съобщавани по време на прием на PDE5 инхибитори. Не е възможно да бъде

определено дали тези случаи са свързани пряко с приемането на PDE5 инхибитори или с други фактори.

#### Едновременен прием на алфа-блокери

Едновременният прием на алфа-блокери и аванафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти поради адитивни вазодилаторни ефекти (вж. точка 4.5).  
Трябва да се вземе предвид следното:

- Пациентите трябва да бъдат стабилизиращи на терапия с алфа-блокери, преди да започнат приема на Spedra. Пациенти, които показват хемодинамична нестабилност при терапия само с алфа-блокери, са с повишен риск от симптоматична хипотония при едновременен прием на аванафил.
- При пациенти, които са стабилизиращи на терапия с алфа-блокери, трябва да се започне с най-ниската доза от 50 mg аванафил.
- При пациенти, които вече приемат оптимална доза Spedra, терапията с алфа-блокери трябва да започне с най-ниската доза. При прием на аванафил поетапното повишаване на дозата на алфа-блокери може да бъде свързано с по-нататъшно понижаване на кръвното налягане.
- Безопасността на комбинираната употреба на аванафил и алфа-блокери може да бъде повлияна от други променливи, включително изпразване на вътресъдовия обем, и от други антихипертензивни лекарства.

#### Едновременно приложение със СYP3A4 инхибитори

Едновременно приложение на аванафил с мощни инхибитори на СYP3A4 като кетоконазол или ритонавир е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

#### Едновременно приложение на други лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на Spedra с други PDE5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Пациентите трябва да бъдат информирани да не приемат Spedra в такива комбинации.

#### Едновременен прием на алкохол

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши потенциала за симптоматична хипотония (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на аванафил и алкохол може да повиши вероятността от хипотония, замаяване или синкоп. Лекарите също трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на симптоми на ортостатична хипотония.

#### Непроучени популации

Аванафил не е оценяван при пациенти с еректилна дисфункция в резултат на увреда на гръбначния стълб или други неврологични нарушения и при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Потенциал за фармакодинамични взаимодействия с аванафил

##### *Нитрати*

Аванафил показва потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите при здрави лица в сравнение с плацебо. Счита се, че това е в резултат от комбинираните ефекти на нитрати и аванафил върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). Поради това приемането на аванафил от пациенти, които използват под каквато и да било форма съединения на органични нитрати или отделящи азотен оксид (като амил нитрит) е противопоказано. При пациент, който е приел аванафил в рамките на 12 часа от момента, в който назначаването на нитрат се счита за медицински наложително при животозастрашаваща ситуация, вероятността от значим и потенциално опасен спад в кръвното налягане се повишава. При такива обстоятелства нитратите трябва да се назначават само под непосредствен лекарски контрол и подходящо хемодинамично проследяване (вж. точка 4.3).

#### *Лекарствени продукти, понижаващи системното кръвно налягане*

Като вазодилатор аванафилът може да понижи системното кръвно налягане. При използване на Spedra в комбинация с друг лекарствен продукт, който понижава системното кръвно налягане, адитивните ефекти могат да се засилят и да доведат до симптоматична хипотония (напр. замаяност, виене на свят, синкоп или състояние, близко до синкоп). Във фаза III от клинични изпитвания не са наблюдавани случаи на „хипотония“, но са съобщавани случаи на „замаяност“ (вж. точка 4.8). Имало е един епизод на „синкоп“ при пациент на плацебо и един епизод при 100 mg аванафил по време на фаза III клинични изпитвания на аванафил.

Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт (напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза) и такива с тежко увреден автономен контрол на кръвното налягане може да са особено чувствителни към действието на вазодилатори, включително аванафил (вж. точка 4.4).

#### *Алфа-блокери*

Проучени са хемодинамичните взаимодействия с доксazosин и тамсулозин при здрави лица в едно кръстосано клинично изпитване, обособено в два периода. При пациенти, които са стабилизирани на лечение с доксazosин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 2.5 mmHg и 6.0 mmHg. Като цяло, след прием на аванафил, 7 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното му ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

При пациенти, които са стабилизирани на лечение с тамсулозин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 3.6 mmHg и 3.1 mmHg, като 5 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

#### *Антихипертензивни средства, различни от алфа-блокери*

Беше проведено клинично изпитване за оценка на ефекта на аванафил върху потенцирането на понижаващите кръвното налягане ефекти на избрани антихипертензивни лекарствени средства (амлодипин и еналаприл). Резултатите показаха средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало положение от 2/3 mmHg в сравнение с плацебо при еналаприл и 1/-1 mmHg при амлодипин, когато едновременно с това се приема аванафил. Установи се статистически значима разлика в максималното намаление от изходно ниво в диастолната стойност на кръвното налягане в легнало положение само при еналаприл и аванафил, което се връща до изходната си стойност 4 часа след приетата доза аванафил. И в двете кохорти по един пациент е имал понижаване на кръвното налягане без симптоматика на хипотония, което е отзвучало в рамките на 1 час от началото. Аванафил не е имал ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин, но амлодипинът е повишил максималната и обща експозиция на аванафил съответно с 28 % и 60 % (вж. точка 4.4).

#### *Алкохол*

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши вероятността от симптоматична хипотония. При кръстосано по три начина проучване с еднократна доза за оценка на здрави лица средното максимално намаление на диастолното кръвно налягане е било значително по-голямо след прием на аванафил в комбинация с алкохол, отколкото след прием само на аванафил (3.2 mmHg) или само на алкохол (5.0 mmHg) (вж. точка 4.4).

#### *Други лечения при еректилна дисфункция*

Безопасността и ефикасността на комбинациите на аванафил и други PDE5 инхибитори или други начини за лечение на еректилна дисфункция не са проучени (вж. точка 4.4).

#### Влияние на други вещества върху аванафил

Аванафил е субстрат на и се метаболизира преобладаващо от CYP3A4. Проучвания са показали, че лекарствени средства, които инхибират CYP3A4, е възможно да увеличат експозицията на аванафил (вж. точка 4.2).

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Кетоконазол (400 mg дневно), селективен и много мощен инхибитор на CYP3A4, е довел до 3 пъти нарастване на  $C_{max}$  и 14 пъти на експозицията (AUC) на еднократна доза аванафил 50 mg и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Ритонавир (600 mg два пъти дневно), много мощен CYP3A4 инхибитор, който също така инхибира CYP2C9, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 50 mg съответно приблизително 2 пъти и 13 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Може да се очаква и други силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир и телитромицин) да имат сходни ефекти. Поради това едновременното приемане на аванафил с мощни инхибитори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Еритромицин (500 mg два пъти дневно), умерено силен CYP3A4 инхибитор, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно приблизително 2 пъти и 3 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 8 часа. Може да се очаква и други умерено силни CYP3A4 инхибитори (напр. ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил) да имат сходни ефекти. Следователно, максималната препоръчителна доза аванафил е 100 mg в рамките на 48 часа при пациенти, които приемат CYP3A4 инхибитори с умерено действие и не трябва да се надвишава (вж. точка 4.2).

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия, други инхибитори на CYP3A4, включително и сокът от грейпфрут, е вероятно да повишат експозицията на аванафил. Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват сок от грейпфрут в рамките на 24 часа преди приема на аванафил.

#### *CYP3A4 субстрат*

Амлодипин (5 mg дневно) е довел до нарастване на  $C_{max}$  и а AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно с 28 % и 60 %. Тези промени в експозицията не се определят като клинично значими. Не е наблюдаван ефект от еднократна доза аванафил върху плазмените нива на амлодипин.

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия на аванафил с ривароксабан и аликсабан (и двата са субстрати на CYP3A4), взаимодействие не се очаква.

#### *Активатори на цитохром P450*

Не е правена оценка на възможния ефект на CYP активатори, особено активатори на CYP3A4 (напр. бозентан, карбамазепин, ефавиренц, фенобарбитал и рифампицин) върху фармакокинетиката и ефикасността на аванафил. Не се препоръчва едновременната употреба на аванафил и CYP активатор, тъй като комбинацията може да намали ефикасността на аванафил.

#### Ефекти на аванафил върху други лекарствени продукти

##### *Инхибиране на цитохром P450*

При проучвания *in vitro* в човешки чернодробни микрозоми аванафил е показал пренебрежимо малък потенциал за лекарствени взаимодействия с CYP1A1/2, 2A6, 2B6 и 2E1. Нещо повече, метаболитите на аванафил (M4, M16 и M27), също са показали минимална степен на инхибиране на CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Въз основа на тези данни аванафил не се очаква да има значим ефект върху други лекарствени продукти, метаболизирани от тези ензими.

Тъй като данните *in vitro* са установили възможни взаимодействия на аванафил със CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 и 3A4, допълнителни клинични проучвания, използващи омепразол, розиглитазон и дезипрамин, не показват клинично значими взаимодействия със CYPs 2C19, 2C8/9 и 2D6.

#### *Индуциране на цитохром P450*

Направена е оценка *in vitro* на потенциалното индуциране на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 от аванафил в първични човешки хепатоцити, която не установява каквото и да било възможно взаимодействие при клинично значими концентрации.

#### *Транспортери*

*In vitro* резултатите показват, че аванафил притежава умерен потенциал за действие като P-гр субстрат и P-гр инхибитор с дигоксин като субстрат в концентрации, по-ниски от изчислената чревна концентрация. Потенциалът на аванафил да повлиява преноса на други лекарствени продукти, медириани от P-гр, не е известен.

Въз основа на *in vitro* данни при клинично значими концентрации аванафил може да бъде инхибитор на BCRP. При клинично значими концентрации аванафил не е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и BSEP.

Остава неизвестно влиянието на аванафил върху други транспортери.

#### *Риоцигуат*

Предклиничните проучвания показват адитивен системен ефект на понижаване на кръвното налягане при комбиниране на инхибитори на PDE5 с риоцигуат. В клинични проучвания риоцигуат показва, че потенцира хипотензивния ефект на инхибитори на PDE5. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията при проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с инхибитори на PDE5, включително аванафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Spedra не е показан за употреба при жени.

Няма данни за употреба на аванафил при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или косвени вредни ефекти, свързани с бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

Няма налични данни за употреба на аванафил по време на кърмене.

#### Фертилитет

Няма влияние върху двигателната способност или морфологията на спермата след перорален прием на еднократни дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция, пероралното приложение на дневна доза 100 mg аванафил за период от 26 седмици не се свързва с проявата на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Spedra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като в клинични изпитвания с аванафил се съобщава за замаяност и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Spedra преди да шофират или да работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Spedra се основава на 2566 лица, които са получавали аванафил в рамките на клинична развойна програма. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните проучвания, са били главоболие, зачервяване, назална конгестия и конгестия на синусите и болки в гърба. Като цяло нежеланите събития и нежеланите реакции при лица, лекувани с аванафил, са по-чести при лица с индекс на телесна маса (ИТМ) <25 (лица с нормален ИТМ).

При дългосрочното клинично проучване процентът на пациентите с нежелани лекарствени реакции намалява с увеличаване на продължителността на експозицията.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу изброява нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични изпитвания, съгласно приетите от MedDRA правила за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>			Грип Назофарингит
<b>Нарушения на имунната система</b>			Сезонни алергии
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			Подягра
<b>Психични нарушения</b>			Безсъние Преждевременна еякулация Неподходящ ефект
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие	Замайване Сомнолентност Синусово главоболие	Психомоторна хиперактивност
<b>Нарушения на очите</b>		Замъглено зрение	
<b>Сърдечни нарушения</b>		Палпитации	Стенокардия Тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	Зачервяване	Горещи вълни	Хипертония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Назална конгестия	Синусова конгестия Диспнея при усилие	Ринорея Конгестия на горните дихателни пътища Епистаксис
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Диспепсия Гадене Повръщане Стомашен дискомфорт	Сухота в устата Гастрит Болки ниско в корема Диария

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Болка в гърба Мускулна напрегнатост	Болка в хълбока Миалгия Мускулни спазми
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			Нарушение на пениса Спонтанна ерекция на пениса Генитален сърбеж
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора	Астения Гръдна болка Грипоподобно заболяване Периферни отоци
<b>Изследвания</b>		Увеличени стойности на чернодробни ензими Отклонение в електрокардиограмата Увеличена сърдечна честота	Повишено кръвно налягане Присъствие на кръв в урината Сърдечен шум Увеличени стойности на простатен специфичен антиген Увеличаване на теглото Увеличени стойности на билирубин в кръвта Увеличени стойности на креатинин в кръвта Повишена телесна температура

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при други PDE5 инхибитори

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за неартериална предна исхемична оптична невропатия (NAION) и внезапна загуба на слух . В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи (вж. точка 4.4)..



В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за приапизъм. В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи.

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за хематурия, хематоспермия и пенилна хеморагия.

Хипотония се съобщава след пускането на пазара на други PDE5 инхибитори, а в клинични изпитвания на аванафил се съобщава за замайване – симптом, често причинен от понижено кръвно налягане (вж. точка 4.5).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

На здрави лица са давани единични дози до 800 mg аванафил, а на пациенти са давани многократно дневни дози до 300 mg. Нежеланите лекарствени реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но тяхната честота и тежест са били по-изразени.

В случай на предозиране трябва да се предприемат стандартните помощни мерки при нужда. Не се очаква хемодиализата да ускори клирънса, тъй като аванафил се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични; Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция  
АТС код: G04BE10

#### Механизъм на действие

Аванафил е силно селективен и мощен, обратим инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP)-специфичната фосфодиестераза тип 5. Когато сексуалната стимулация поражда локално освобождаване на азотен оксид, инхибирането на PDE5 от аванафил води до повишени нива на сGMP в кавернозното тяло на пениса. Това води до отпускане на гладката мускулатура и притока на кръв в тъканите на пениса, в резултат на което се получава ерекция. Аванафил няма ефект при липса на сексуална стимулация.

#### Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че аванафил е силно селективен по отношение на PDE5. Неговият ефект върху PDE5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази (> 100 пъти при PDE6; > 1000 пъти при PDE4, PDE8 и PDE10; > 5000 пъти при PDE2 и PDE7; > 10 000 пъти при PDE1, PDE3, PDE9 и PDE11). Аванафил е > 100 пъти по-селективен за PDE5, отколкото за PDE6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. Приблизително 20 000 пъти по-високата селективност за PDE5, отколкото за PDE3, и ензим, който се намира в сърцето и кръвоносните съдове, е важна, тъй като PDE3 участва в контрола на сърдечния контрактилитет.

В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) приемът на аванафил 200 mg е предизвикал ерекция, считана за достатъчна за проникване (60 % ригидност по скалата

RigiScan), при някои пациенти в рамките на 20 минути след приетата доза и като цяло повлияването на тези пациенти от аванафил е било статистически значимо в рамките на 20 – 40 минути, в сравнение с плацебо групата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е направена оценка на влиянието на аванафил върху способността на мъже с еректилна дисфункция (ЕД) да получат и поддържат ерекция, достатъчна за удовлетворителна сексуална активност. Аванафил е оценен в рамките на 4 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно групови изпитвания с продължителност до 3 месеца при обща популация с ЕД, при пациенти с диабет тип 1 или тип 2 и ЕД и при пациенти с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия. Четвъртото проучване е изследвало началото на действие на аванафил в две дози (100 mg и 200 mg) по отношение на дяла опити за сексуален контакт на участник, които са довели до удовлетворително завършил полов акт. Общо 1774 пациенти са получавали аванафил, който е приеман при нужда в дози съответно от 50 mg (едно проучване), 100 mg и 200 mg (четири проучвания). Пациентите са били инструктирани да вземат по една доза от изпитвания лекарствен продукт 30 минути преди започване на сексуална дейност. В четвъртото проучване пациентите са били насърчавани да правят опити за полов акт около 15 минути след прилагане, за да се оцени началото на еректогенния ефект на аванафил, приеман при необходимост в дози по 100 mg и 200 mg. Освен това една подгрупа пациенти е била включена в открито разширено изпитване, в което 493 пациента са получавали аванафил за период от поне 6 месеца, а 153 — поне 12 месеца. Първоначално пациентите са започнали с аванафил 100 mg и по всяко време в рамките на изпитването са имали възможността да поискат дозата аванафил да бъде увеличена до 200 mg или намалена до 50 mg в зависимост от тяхното индивидуално повлияване от лечението.

Във всички изпитвания са наблюдавани статистически значими подобрения във всички основни показатели за ефикасност и при трите дози аванафил в сравнение с плацебо ефекта. Тези разлики се запазват и при дългосрочното лечение (по отношение на проучванията в общата популация с ЕД, при диабетици с ЕД, при мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия и в откритото разширено изпитване).

При общата популация с ЕД, средният процент на опити, довели до успешен полов акт са били съответно приблизително 47 %, 58 % и 59 % при групите приемали 50 mg, 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 28 % при плацебо групата.

При пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2 средният процент на опити, довели до успешен полов акт, са били съответно 34 % и 40 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 21 % при плацебо групата.

При мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия, средният процент на опитите, завършили с успешен полов акт, са били съответно приблизително 23 % и 26 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, спрямо приблизително 9 % при плацебо групата.

В проучването за начало на действие, аванафил е демонстрирал статистически значимо подобрение в първичната променлива за ефикасност (среден дял успешни отговори на участник след приложение на доза, съгласно Профил на опитите за осъществяване на полов акт (Sexual Encounter Profile 3, SEP3)) спрямо плацебо, водещо до успешен полов акт в 24,71% от опитите при доза 100 mg и 28,18% при доза 200 mg около 15 минути след прилагане спрямо 13,78% за плацебо.

При всички основни изпитвания на аванафил процентът на успешните опити за полов акт е значително по-висок при всички дози аванафил в сравнение с резултатите от плацебо, като са проучени опити при всякакви интервали от време след прием на дозата.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spedra във всички подгрупи на педиатричната популация с еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Аванафил се абсорбира бързо след перорален прием, като медианата на  $T_{max}$  е от 30 до 45 минути. Фармакокинетичните му характеристики нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници. Елиминира се предимно чрез чернодробен метаболизъм (основно CYP3A4). Едновременното прилагане на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол и ритонавир) се свързва с повишена експозиция на аванафил (вж. точка 4.5). Аванафил има полуживот в крайна фаза приблизително 6 – 17 часа.

### Абсорбция

Аванафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 до 0,75 часа след перорален прием на гладно. Ако аванафил се приеме с храна с високо съдържание на мазнини, скоростта на абсорбция се понижава със средно забавяне до достигане на максимална концентрация  $T_{max}$  от 1.25 часа и средно понижаване на  $C_{max}$  от 39 % (200 mg). Няма влияние върху степента на експозиция (AUC). Малките промени в  $C_{max}$  на аванафил имат минимална клинична значимост.

### Разпределение

Аванафил се свързва приблизително 99 % с плазмени протеини. Свързването с протеина не зависи от общата концентрация на активното вещество, възраст, бъбречна и чернодробна функция. Не е установено натрупване на аванафил в плазмата, при дозиране от 200mg два пъти дневно в продължение на 7 дни. На база на отчитане на наличието на аванафил в спермата на здрави доброволци 45-90 минути след прием на дозата, по-малко от 0,0002 % от приетата доза може да се открие в спермата на пациентите.

### Биотрансформация

Аванафил се екскретира предимно от CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (вторичен път) чернодробни микрозомни изоензими. Плазмените концентрации на основните циркулиращи метаболити, M4 и M16, са съответно приблизително 23 % и 29 % от основното съединение. Метаболитът M4 показва профил на селективност към фосфодиестераза, сходен на този на аванафил и *in vitro* инхибиторна ефикасност при PDE5 18 % от тази на аванафил. Следователно M4 отговаря за приблизително 4 % от общата фармакологична активност. Метаболитът M16 е неактивен спрямо PDE5.

### Елиминиране

Аванафил се метаболизира екстензивно при човешка популация. След перорален прием аванафил се екскретира под формата на метаболити предимно с изпражненията (приблизително 63 % от пероралната доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 21 % от приетата перорална доза).

### Други специфични популации

#### *Старческа възраст*

По-възрастните пациенти (65 и повече години) имат съпоставима експозиция с наблюдаваните такива при по-млади пациенти (18 - 45-годишни). Данните за лица над 70-годишна възраст обаче са ограничени.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко (креатининов клирънс  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) и умерено (креатининов клирънс  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на единична доза аванафил 200 mg не се променя. Липсват данни за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или в крайна фаза на бъбречна болест, които са на хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по скалата на Child Pugh) са показали експозиция, съпоставима с тази при пациенти с нормална чернодробна функция при прием на еднократна доза аванафил 200 mg.

Експозицията 4 часа след приетата доза е била по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по скалата на Child Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция след доза от 200 mg аванафил. Максималната концентрация и експозиция е била подобна на тази, наблюдавана след прием от пациенти с нормална чернодробна функция на ефикасна доза аванафил 100 mg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

При изпитване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, е наблюдавано намаляване на фертилитета и подвижността на сперматозоидите, променени естрални цикли и повишен процент на аномалии в спермата при доза 1000 mg/kg/дневно – доза, която също така е предизвикала токсичност при третираните мъжки и женски плъхове. Не е забелязано влияние върху фертилитета или качеството на спермата при дози до 300 mg/kg/дневно (при мъжки плъхове това е 9-пъти човешка експозиция, изчислена на база на необвързаната AUC при доза от 200 mg). Не са открити свързани с лечението находки в тестисите на мишки и плъхове, третирани с дози до 600 или 1000 mg/kg/дневно за период от 2 години, както и не са открити находки в тестисите на кучета, третирани с аванафил за период от 9 месеца при третирането им с дози, 110 пъти от допустимите при лечение на хора като максимална препоръчителна доза за хора (Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

При бременни плъхове не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембрионална токсичност или фетотоксичност при дози до 300 mg/kg/дневно (приблизително 15 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup> при пациент с тегло 60 kg). При токсична за майката доза от 1000 mg/kg/дневно (приблизително 49 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup>), е наблюдавано намалено тегло на плода без признаци на тератогенност. При бременни зайци, не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при дози до 240 mg/kg/дневно (приблизително 23 пъти максималната препоръчителна доза MRHD на база mg/m<sup>2</sup>). При проучване със зайци е наблюдавана токсичност за майката при 240 mg/kg/дневно.

При проучване с плъхове за проследяване на пренатално и постнатално развитие, малките са показали трайни понижения в телесното тегло при доза 300 mg/kg/дневно и по-висока (приблизително 15 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>) и забавено полово развитие при 600 mg/kg/дневно (приблизително 29 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Фумарова киселина  
Хидроксипропилцелулоза  
Хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване  
Калциев карбонат  
Магнезиев стеарат  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PCFTE/алуминиеви, перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии по 2x1, 4x1, 8x1 и 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/004-007

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 юни, 2013 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Spedra 200 mg таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 200 mg аванафил (avanafil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледожълти овални таблетки, с вдлъбнато релефно означение "200" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде ефективно действието на Spedra, е необходима сексуална стимулация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Употреба при възрастни мъже*

Препоръчителната доза е 100 mg, които се вземат при нужда приблизително 15 до 30 минути преди половия акт (вж. точка 5.1). В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена максимално до 200 mg или намалена до 50 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. Необходима е сексуална стимулация за повлияване от лечението.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст ( $\geq 65$ -годишни)*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст. Налични са ограничени данни при пациенти в старческа възраст, на 70 години и повече.

##### *Бъбречно увреждане*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min). Spedra е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 30$  ml/min) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $\geq 30$  ml/min, но  $< 80$  ml/min), които са включени във фаза 3 проучвания, се наблюдава намалена ефикасност в сравнение с тези с нормална бъбречна функция.

##### *Чернодробно увреждане*

Spedra е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по скалата на Child Pugh) (вж. точки 4.3 и 5.2). При пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане

(клас А или В по скалата на Child Pugh) лечението трябва да се започне с минималната ефикасна доза и дозировката да се коригира въз основа на поносимостта.

#### *Употреба при пациенти с диабет*

Корекции на дозата не са необходими при пациенти с диабет.

#### *Педиатрична популация*

Няма съответно приложение на Spedra в педиатричната популация за показанието еректилна дисфункция.

#### *Употреба при пациенти, приемащи други лекарства*

##### *Едновременна употреба на СУР3А4 инхибитори*

Едновременното прилагане на аванафил с мощни СУР3А4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавор, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.5).

При пациенти, получаващи едновременно лечение с умерено мощни СУР3А4 инхибитори (включително еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил), максималната препоръчителна доза аванафил не трябва да надвишава 100 mg, с интервал между дозите не по-малък от 48 часа (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

За перорална употреба. При прием на Spedra по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

За пациенти, които под каквато и да било форма приемат съединения, отделящи органични нитрати или азотен оксид (като амил нитрит) (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5), включително аванафил, със стимулатори на гуанилат циклаза, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като е възможно да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Лекарите трябва да вземат предвид потенциалния кардиологичен риск при сексуална активност на пациенти със съществуващо сърдечносъдово заболяване, преди да им изпишат Spedra.

Употребата на аванафил е противопоказана при:

- Пациенти, които са имали инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт или животозастрашаваща аритмия през последните 6 месеца;
- Пациенти с хипотония в покой (кръвно налягане < 90/50 mmHg) или хипертония (кръвно налягане > 170/100 mmHg);
- Пациенти с нестабилна стенокардия, стенокардия при полов акт или застойна сърдечна недостатъчност от II функционален клас и по-висок, класифицирана съгласно Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA)

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по скалата на Child Pugh).

Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с преходен прием на инхибитор на PDE5 (вж. точка 4.4).

Пациенти с известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината.

Пациенти, които използват мощни СYP3A4 инхибитори (включително кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Преди да бъде назначено медикаментозно лечение, е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

##### Сърдечносъдов статус

Преди започване на каквото и да било лечение на еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечносъдовия статус на пациентите си, тъй като съществува известен сърдечен риск, свързан със сексуалната активност (вж. точка 4.3). Аванафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.5), и поради това засилва хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3). Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт, напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, може да бъдат чувствителни към действието на вазодилатори, включително PDE5 инхибитори.

##### Приапизъм

Пациенти, които получат ерекция, която продължава 4 часа или повече (приапизъм), трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, резултатът може да бъде увреждане на тъканта на пениса или трайна загуба на потентност. Аванафил трябва да се използва внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Пейрони) или при пациенти със състояния, които предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

##### Зрителни проблеми

Съобщавани са зрителни дефекти и случаи на неартериална предна исхемична оптична невропатия (НАИОН) във връзка с приема на други PDE5 инхибитори. В случай на внезапни нарушения на зрението пациентът трябва да бъде посъветван да спре приема на Spedra и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

##### Ефекти върху кръвосъсирването

*In vitro* проучвания върху човешки тромбоцити показват, че PDE5 инхибиторите самостоятелно не оказват ефект върху тромбоцитната агрегация, но при супратерапевтични дози те потенцират антиагрегантните свойства на съединението натриев нитропрусид, което е донор на азотен оксид. При хора PDE5 инхибиторите изглежда не повлияват допълнително времето на кръвене както самостоятелно, така и в комбинация с ацетилсалицилова киселина.

Няма информация за безопасността при приема на аванафил от пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активни пептични язви. Поради това аванафил трябва да се предписва на такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

##### Намалена или внезапна загуба на слух

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на PDE5 инхибитори, включително аванафил, и незабавно да потърсят медицинска консултация в случай на внезапно намаляване или загуба на слуха. Такива случаи, които е възможно да бъдат придружени от шум в ушите и замаяност, са съобщавани по време на прием на PDE5 инхибитори. Не е възможно да бъде



определено дали тези случаи са свързани пряко с приемането на PDE5 инхибитори или с други фактори.

#### Едновременен прием на алфа-блокери

Едновременният прием на алфа-блокери и аванафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти поради адитивни вазодилаторни ефекти (вж. точка 4.5). Трябва да се вземе предвид следното:

- Пациентите трябва да бъдат стабилизиращи на терапия с алфа-блокери, преди да започнат приема на Spedra. Пациенти, които показват хемодинамична нестабилност при терапия само с алфа-блокери, са с повишен риск от симптоматична хипотония при едновременен прием на аванафил.
- При пациенти, които са стабилизиращи на терапия с алфа-блокери, трябва да се започне с най-ниската доза от 50 mg аванафил.
- При пациенти, които вече приемат оптимална доза Spedra, терапията с алфа-блокери трябва да започне с най-ниската доза. При прием на аванафил поэтапното повишаване на дозата на алфа-блокери може да бъде свързано с по-нататъшно понижаване на кръвното налягане.
- Безопасността на комбинираната употреба на аванафил и алфа-блокери може да бъде повлияна от други променливи, включително изпразване на вътресъдовия обем, и от други антихипертензивни лекарства.

#### Едновременно приложение със СYP3A4 инхибитори

Едновременно приложение на аванафил с мощни инхибитори на СYP3A4 като кетоконазол или ритонавир е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.5).

#### Едновременно приложение на други лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на Spedra с други PDE5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Пациентите трябва да бъдат информирани да не приемат Spedra в такива комбинации.

#### Едновременен прием на алкохол

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши потенциала за симптоматична хипотония (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат предупредени, че едновременната употреба на аванафил и алкохол може да повиши вероятността от хипотония, замаяване или синкоп. Лекарите също трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на симптоми на ортостатична хипотония.

#### Непроучени популации

Аванафил не е оценяван при пациенти с еректилна дисфункция в резултат на увреда на гръбначния стълб или други неврологични нарушения и при пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Потенциал за фармакодинамични взаимодействия с аванафил

##### *Нитрати*

Аванафил показва потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите при здрави лица в сравнение с плацебо. Счита се, че това е в резултат от комбинираните ефекти на нитрати и аванафил върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP). Поради това приемането на аванафил от пациенти, които използват под каквато и да било форма съединения на органични нитрати или отделящи азотен оксид (като амил нитрит) е противопоказано. При пациент, който е приел аванафил в рамките на 12 часа от момента, в който назначаването на нитрат се счита за медицински наложително при животозастрашаваща ситуация, вероятността от значим и потенциално опасен спад в кръвното налягане се повишава. При такива обстоятелства нитратите трябва да се назначават само под непосредствен лекарски контрол и подходящо хемодинамично проследяване (вж. точка 4.3).

#### *Лекарствени продукти, понижаващи системното кръвно налягане*

Като вазодилатор аванафилът може да понижи системното кръвно налягане. При използване на Spedra в комбинация с друг лекарствен продукт, който понижава системното кръвно налягане, адитивните ефекти могат да се засилят и да доведат до симптоматична хипотония (напр. замаяност, виене на свят, синкоп или състояние, близко до синкоп). Във фаза III от клинични изпитвания не са наблюдавани случаи на „хипотония“, но са съобщавани случаи на „замаяност“ (вж. точка 4.8). Имало е един епизод на „синкоп“ при пациент на плацебо и един епизод при 100 mg аванафил по време на фаза III клинични изпитвания на аванафил.

Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт (напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза) и такива с тежко увреден автономен контрол на кръвното налягане може да са особено чувствителни към действието на вазодилатори, включително аванафил (вж. точка 4.4).

#### *Алфа-блокери*

Проучени са хемодинамичните взаимодействия с доксazosин и тамсулозин при здрави лица в едно кръстосано клинично изпитване, обособено в два периода. При пациенти, които са стабилизирани на лечение с доксazosин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 2.5 mmHg и 6.0 mmHg. Като цяло, след прием на аванафил, 7 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното му ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

При пациенти, които са стабилизирани на лечение с тамсулозин, плацебо-изключващото средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение след прием на аванафил е било съответно 3.6 mmHg и 3.1 mmHg, като 5 от общо 24 участници са имали стойности на кръвното налягане или понижаване от изходното ниво с потенциална клинична значимост (вж. точка 4.4).

#### *Антихипертензивни средства, различни от алфа-блокери*

Беше проведено клинично изпитване за оценка на ефекта на аванафил върху потенцирането на понижаващите кръвното налягане ефекти на избрани антихипертензивни лекарствени средства (амлодипин и еналаприл). Резултатите показаха средно максимално намаление на кръвното налягане в легнало положение от 2/3 mmHg в сравнение с плацебо при еналаприл и 1/-1 mmHg при амлодипин, когато едновременно с това се приема аванафил. Установи се статистически значима разлика в максималното намаление от изходно ниво в диастолната стойност на кръвното налягане в легнало положение само при еналаприл и аванафил, което се връща до изходната си стойност 4 часа след приетата доза аванафил. И в двете кохорти по един пациент е имал понижаване на кръвното налягане без симптоматика на хипотония, което е отзвучало в рамките на 1 час от началото. Аванафил не е имал ефект върху фармакокинетичните свойства на амлодипин, но амлодипинът е повишил максималната и обща експозиция на аванафил съответно с 28 % и 60 % (вж. точка 4.4).

#### *Алкохол*

Консумацията на алкохол в комбинация с аванафил може да повиши вероятността от симптоматична хипотония. При кръстосано по три начина проучване с еднократна доза за оценка на здрави лица средното максимално намаление на диастолното кръвно налягане е било значително по-голямо след прием на аванафил в комбинация с алкохол, отколкото след прием само на аванафил (3.2 mmHg) или само на алкохол (5.0 mmHg) (вж. точка 4.4).

#### *Други лечения при еректилна дисфункция*

Безопасността и ефикасността на комбинациите на аванафил и други PDE5 инхибитори или други начини за лечение на еректилна дисфункция не са проучени (вж. точка 4.4).

#### Влияние на други вещества върху аванафил

Аванафил е субстрат на и се метаболизира преобладаващо от CYP3A4. Проучвания са показали, че лекарствени средства, които инхибират CYP3A4, е възможно да увеличат експозицията на аванафил (вж. точка 4.2).

#### *Инхибитори на CYP3A4*

Кетоконазол (400 mg дневно), селективен и много мощен инхибитор на CYP3A4, е довел до 3 пъти нарастване на  $C_{max}$  и 14 пъти на експозицията (AUC) на еднократна доза аванафил 50 mg и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Ритонавир (600 mg два пъти дневно), много мощен CYP3A4 инхибитор, който също така инхибира CYP2C9, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 50 mg съответно приблизително 2 пъти и 13 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 9 часа. Може да се очаква и други силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир и телитромицин) да имат сходни ефекти. Поради това едновременното приемане на аванафил с мощни инхибитори на CYP3A4 е противопоказано (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Еритромицин (500 mg два пъти дневно), умерено силен CYP3A4 инхибитор, е довел до нарастване на  $C_{max}$  и AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно приблизително 2 пъти и 3 пъти и е удължил полуживота на аванафил приблизително до 8 часа. Може да се очаква и други умерено силни CYP3A4 инхибитори (напр. ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил) да имат сходни ефекти. Следователно, максималната препоръчителна доза аванафил е 100 mg в рамките на 48 часа при пациенти, които приемат CYP3A4 инхибитори с умерено действие и не трябва да се надвишава (вж. точка 4.2).

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия, други инхибитори на CYP3A4, включително и сокът от грейпфрут, е вероятно да повишат експозицията на аванафил. Пациентите трябва да бъдат съветвани да избягват сок от грейпфрут в рамките на 24 часа преди приема на аванафил.

#### *CYP3A4 субстрат*

Амлодипин (5 mg дневно) е довел до нарастване на  $C_{max}$  и а AUC при еднократна доза аванафил 200 mg съответно с 28 % и 60 %. Тези промени в експозицията не се определят като клинично значими. Не е наблюдаван ефект от еднократна доза аванафил върху плазмените нива на амлодипин.

Въпреки че не са проучвани конкретни взаимодействия на аванафил с ривароксабан и аликсабан (и двата са субстрати на CYP3A4), взаимодействие не се очаква.

#### *Активатори на цитохром P450*

Не е правена оценка на възможния ефект на CYP активатори, особено активатори на CYP3A4 (напр. бозентан, карбамазепин, ефавиренц, фенобарбитал и рифампицин) върху фармакокинетиката и ефикасността на аванафил. Не се препоръчва едновременната употреба на аванафил и CYP активатор, тъй като комбинацията може да намали ефикасността на аванафил.

#### Ефекти на аванафил върху други лекарствени продукти

##### *Инхибиране на цитохром P450*

При проучвания *in vitro* в човешки чернодробни микрозомни аванафил е показал пренебрежимо малък потенциал за лекарствени взаимодействия с CYP1A1/2, 2A6, 2B6 и 2E1. Нещо повече, метаболитите на аванафил (M4, M16 и M27), също са показали минимална степен на инхибиране на CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Въз основа на тези данни аванафил не се очаква да има значим ефект върху други лекарствени продукти, метаболизирани от тези ензими.

Тъй като данните *in vitro* са установили възможни взаимодействия на аванафил със CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 и 3A4, допълнителни клинични проучвания, използващи омепразол, розиглитазон и дезипрамин, не показват клинично значими взаимодействия със CYPs 2C19, 2C8/9 и 2D6.

#### *Индуциране на цитохром P450*

Направена е оценка *in vitro* на потенциалното индуциране на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 от аванафил в първични човешки хепатоцити, която не установява каквото и да било възможно взаимодействие при клинично значими концентрации.

#### *Транспортери*

*In vitro* резултатите показват, че аванафил притежава умерен потенциал за действие като P-гр субстрат и P-гр инхибитор с дигоксин като субстрат в концентрации, по-ниски от изчислената чревна концентрация. Потенциалът на аванафил да повлиява преноса на други лекарствени продукти, медиран от P-гр, не е известен.

Въз основа на *in vitro* данни при клинично значими концентрации аванафил може да бъде инхибитор на BCRP. При клинично значими концентрации аванафил не е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и BSEP.

Остава неизвестно влиянието на аванафил върху други транспортери.

#### *Риоцигуат*

Предклиничните проучвания показват адитивен системен ефект на понижаване на кръвното налягане при комбиниране на инхибитори на PDE5 с риоцигуат. В клинични проучвания риоцигуат показва, че потенцира хипотензивния ефект на инхибитори на PDE5. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията при проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с инхибитори на PDE5, включително аванафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Spedra не е показан за употреба при жени.

Няма данни за употреба на аванафил при бременни жени. Проучвания при животни не показват преки или косвени вредни ефекти, свързани с бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

Няма налични данни за употреба на аванафил по време на кърмене.

#### Фертилитет

Няма влияние върху двигателната способност или морфологията на спермата след перорален прием на еднократни дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

В клинично проучване, проведено при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция, пероралното приложение на дневна доза 100 mg аванафил за период от 26 седмици не се свързва с проява на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Spedra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като в клинични изпитвания с аванафил се съобщава за замаяност и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Spedra преди да шофират или да работят с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Spedra се основава на 2566 лица, които са получавали аванафил в рамките на клинична развойна програма. Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните проучвания, са били главоболие, зачервяване, назална конгестия и конгестия на синусите и болки в гърба. Като цяло нежеланите събития и нежеланите реакции при лица, лекувани с аванафил, са по-чести при лица с индекс на телесна маса (ИТМ) <25 (лица с нормален ИТМ).

При дългосрочното клинично проучване процентът на пациентите с нежелани лекарствени реакции намалява с увеличаване на продължителността на експозицията.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблицата по-долу изброява нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични изпитвания, съгласно приетите от MedDRA правила за честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>			Грип Назофарингит
<b>Нарушения на имунната система</b>			Сезонни алергии
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			Подягра
<b>Психични нарушения</b>			Безсъние Преждевременна еякулация Неподходящ ефект
<b>Нарушения на нервната система</b>	Главоболие	Замайване Сомнолентност Синусово главоболие	Психомоторна хиперактивност
<b>Нарушения на очите</b>		Замъглено зрение	
<b>Сърдечни нарушения</b>		Палпитации	Стенокардия Тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	Зачервяване	Горещи вълни	Хипертония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Назална конгестия	Синусова конгестия Диспнея при усилие	Ринорея Конгестия на горните дихателни пътища Епистаксис
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		Диспепсия Гадене Повръщане Стомашен дискомфорт	Сухота в устата Гастрит Болки ниско в корема Диария

<b>Нежелана лекарствена реакция (Предпочитан термин от MedDRA)</b>			
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>Редки</b>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		Болка в гърба Мускулна напрегнатост	Болка в хълбока Миалгия Мускулни спазми
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			Нарушение на пениса Спонтанна ерекция на пениса Генитален сърбеж
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Умора	Астения Гръдна болка Грипоподобно заболяване Периферни отоци
<b>Изследвания</b>		Увеличени стойности на чернодробни ензими Отклонение в електрокардиограмата Увеличена сърдечна честота	Повишено кръвно налягане Присъствие на кръв в урината Сърдечен шум Увеличени стойности на простатен специфичен антиген Увеличаване на теглото Увеличени стойности на билирубин в кръвта Увеличени стойности на креатинин в кръвта Повишена телесна температура

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при други PDE5 инхибитори

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за неартериална предна исхемична оптична невропатия (NAION) и внезапна загуба на слух . В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи (вж. точка 4.4)..

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за приапизъм. В рамките на клинични изпитвания с аванафил не са съобщени такива случаи.

В малко на брой случаи след пускането на пазара и клинични изпитвания на други PDE5 инхибитори се съобщава за хематурия, хематоспермия и пенилна хеморагия.

Хипотония се съобщава след пускането на пазара на други PDE5 инхибитори, а в клинични изпитвания на аванафил се съобщава за замайване – симптом, често причинен от понижено кръвно налягане (вж. точка 4.5).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

На здрави лица са давани единични дози до 800 mg аванафил, а на пациенти са давани многократно дневни дози до 300 mg. Нежеланите лекарствени реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но тяхната честота и тежест са били по-изразени.

В случай на предозиране трябва да се предприемат стандартните помощни мерки при нужда. Не се очаква хемодиализата да ускори клирънса, тъй като аванафил се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични; Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция  
АТС код: G04BE10

#### Механизъм на действие

Аванафил е силно селективен и мощен, обратим инхибитор на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP)-специфичната фосфодиестераза тип 5. Когато сексуалната стимулация поражда локално освобождаване на азотен оксид, инхибирането на PDE5 от аванафил води до повишени нива на сGMP в кавернозното тяло на пениса. Това води до отпускане на гладката мускулатура и притока на кръв в тъканите на пениса, в резултат на което се получава ерекция. Аванафил няма ефект при липса на сексуална стимулация.

#### Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че аванафил е силно селективен по отношение на PDE5. Неговият ефект върху PDE5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази (> 100 пъти при PDE6; > 1000 пъти при PDE4, PDE8 и PDE10; > 5000 пъти при PDE2 и PDE7; > 10 000 пъти при PDE1, PDE3, PDE9 и PDE11). Аванафил е > 100 пъти по-селективен за PDE5, отколкото за PDE6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. Приблизително 20 000 пъти по-високата селективност за PDE5, отколкото за PDE3, и ензим, който се намира в сърцето и кръвоносните съдове, е важна, тъй като PDE3 участва в контрола на сърдечния контрактилитет.

В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) приемът на аванафил 200 mg е предизвикал ерекция, считана за достатъчна за проникване (60 % ригидност по скалата

RigiScan), при някои пациенти в рамките на 20 минути след приетата доза и като цяло повлияването на тези пациенти от аванафил е било статистически значимо в рамките на 20 – 40 минути, в сравнение с плацебо групата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В клинични изпитвания е направена оценка на влиянието на аванафил върху способността на мъже с еректилна дисфункция (ЕД) да получат и поддържат ерекция, достатъчна за удовлетворителна сексуална активност. Аванафил е оценен в рамките на 4 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно групови изпитвания с продължителност до 3 месеца при обща популация с ЕД, при пациенти с диабет тип 1 или тип 2 и ЕД и при пациенти с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия. Четвъртото проучване е изследвало началото на действие на аванафил в две дози (100 mg и 200 mg) по отношение на дял опити за сексуален контакт на участник, които са довели до удовлетворително завършил полов акт. Общо 1774 пациенти са получавали аванафил, който е приеман при нужда в дози съответно от 50 mg (едно проучване), 100 mg и 200 mg (четири проучвания). Пациентите са били инструктирани да вземат по една доза от изпитвания лекарствен продукт 30 минути преди започване на сексуална дейност. В четвъртото проучване пациентите са били насърчавани да правят опити за полов акт около 15 минути след прилагане, за да се оцени началото на еректогенния ефект на аванафил, приеман при необходимост в дози по 100 mg и 200 mg. Освен това една подгрупа пациенти е била включена в открито разширено изпитване, в което 493 пациента са получавали аванафил за период от поне 6 месеца, а 153 — поне 12 месеца. Първоначално пациентите са започнали с аванафил 100 mg и по всяко време в рамките на изпитването са имали възможността да поискат дозата аванафил да бъде увеличена до 200 mg или намалена до 50 mg в зависимост от тяхното индивидуално повлияване от лечението.

Във всички изпитвания са наблюдавани статистически значими подобрения във всички основни показатели за ефикасност и при трите дози аванафил в сравнение с плацебо ефекта. Тези разлики се запазват и при дългосрочното лечение (по отношение на проучванията в общата популация с ЕД, при диабетици с ЕД, при мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия и в откритото разширено изпитване).

При общата популация с ЕД, средният процент на опити, довели до успешен полов акт са били съответно приблизително 47 %, 58 % и 59 % при групите приемали 50 mg, 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 28 % при плацебо групата.

При пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2 средният процент на опити, довели до успешен полов акт, са били съответно 34 % и 40 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, в сравнение с приблизително 21 % при плацебо групата.

При мъже с ЕД след двустранна нервосъхраняваща радикална простатектомия, средният процент на опитите, завършили с успешен полов акт, са били съответно приблизително 23 % и 26 % при групите приемали 100 mg и 200 mg аванафил, спрямо приблизително 9 % при плацебо групата.

В проучването за начало на действие, аванафил е демонстрирал статистически значимо подобрение в първичната променлива за ефикасност (среден дял успешни отговори на участник след приложение на доза, съгласно Профил на опитите за осъществяване на полов акт (Sexual Encounter Profile 3, SEP3)) спрямо плацебо, водещо до успешен полов акт в 24,71% от опитите при доза 100 mg и 28,18% при доза 200 mg около 15 минути след прилагане спрямо 13,78% за плацебо.

При всички основни изпитвания на аванафил процентът на успешните опити за полов акт е значително по-висок при всички дози аванафил в сравнение с резултатите от плацебо, като са проучени опити при всякакви интервали от време след прием на дозата.

#### Педиатрична популация



Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Spedra във всички подгрупи на педиатричната популация с еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Аванафил се абсорбира бързо след перорален прием, като медианата на  $T_{max}$  е от 30 до 45 минути. Фармакокинетичните му характеристики нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници. Елиминира се предимно чрез чернодробен метаболизъм (основно CYP3A4). Едновременното прилагане на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. кетоназол и ритонавир) се свързва с повишена експозиция на аванафил (вж. точка 4.5). Аванафил има полуживот в крайна фаза приблизително 6 – 17 часа.

### Абсорбция

Аванафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 0,5 до 0,75 часа след перорален прием на гладно. Ако аванафил се приеме с храна с високо съдържание на мазнини, скоростта на абсорбция се понижава със средно забавяне до достигане на максимална концентрация  $T_{max}$  от 1.25 часа и средно понижаване на  $C_{max}$  от 39 % (200 mg). Няма влияние върху степента на експозиция (AUC). Малките промени в  $C_{max}$  на аванафил имат минимална клинична значимост.

### Разпределение

Аванафил се свързва приблизително 99 % с плазмени протеини. Свързването с протеина не зависи от общата концентрация на активното вещество, възраст, бъбречна и чернодробна функция. Не е установено натрупване на аванафил в плазмата, при дозиране от 200mg два пъти дневно в продължение на 7 дни. На база на отчитане на наличието на аванафил в спермата на здрави доброволци 45-90 минути след прием на дозата, по-малко от 0,0002 % от приетата доза може да се открие в спермата на пациентите.

### Биотрансформация

Аванафил се екскретира предимно от CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (вторичен път) чернодробни микрозомни изоензими. Плазмените концентрации на основните циркулиращи метаболити, M4 и M16, са съответно приблизително 23 % и 29 % от основното съединение. Метаболитът M4 показва профил на селективност към фосфодиестераза, сходен на този на аванафил и *in vitro* инхибиторна ефикасност при PDE5 18 % от тази на аванафил. Следователно M4 отговаря за приблизително 4 % от общата фармакологична активност. Метаболитът M16 е неактивен спрямо PDE5.

### Елиминиране

Аванафил се метаболизира екстензивно при човешка популация. След перорален прием аванафил се екскретира под формата на метаболити предимно с изпражненията (приблизително 63 % от пероралната доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 21 % от приетата перорална доза).

### Други специфични популации

#### *Старческа възраст*

По-възрастните пациенти (65 и повече години) имат съпоставима експозиция с наблюдаваните такива при по-млади пациенти (18 - 45-годишни). Данните за лица над 70-годишна възраст обаче са ограничени.

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко (креатининов клирънс  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) и умерено (креатининов клирънс  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) бъбречно увреждане, фармакокинетиката на единична доза аванафил 200 mg не се променя. Липсват данни за пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или в крайна фаза на бъбречна болест, които са на хемодиализа.

#### *Чернодробно увреждане*

Пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по скалата на Child Pugh) са показали експозиция, съпоставима с тази при пациенти с нормална чернодробна функция при прием на еднократна доза аванафил 200 mg.

Експозицията 4 часа след приетата доза е била по-ниска при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по скалата на Child Pugh) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция след доза от 200 mg аванафил. Максималната концентрация и експозиция е била подобна на тази, наблюдавана след прием от пациенти с нормална чернодробна функция на ефикасна доза аванафил 100 mg.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

При изпитване на фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, е наблюдавано намаляване на фертилитета и подвижността на сперматозоидите, променени естрални цикли и повишен процент на аномалии в спермата при доза 1000 mg/kg/дневно – доза, която също така е предизвикала токсичност при третираните мъжки и женски плъхове. Не е забелязано влияние върху фертилитета или качеството на спермата при дози до 300 mg/kg/дневно (при мъжки плъхове това е 9-пъти човешка експозиция, изчислена на база на необвързаната AUC при доза от 200 mg). Не са открити свързани с лечението находки в тестисите на мишки и плъхове, третирани с дози до 600 или 1000 mg/kg/дневно за период от 2 години, както и не са открити находки в тестисите на кучета, третирани с аванафил за период от 9 месеца при третирането им с дози, 110 пъти от допустимите при лечение на хора като максимална препоръчителна доза за хора (Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

При бременни плъхове не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембрионална токсичност или фетотоксичност при дози до 300 mg/kg/дневно (приблизително 15 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup> при пациент с тегло 60 kg). При токсична за майката доза от 1000 mg/kg/дневно (приблизително 49 пъти максималната препоръчителна доза на база mg/m<sup>2</sup>), е наблюдавано намалено тегло на плода без признаци на тератогенност. При бременни зайци, не са наблюдавани признаци на тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при дози до 240 mg/kg/дневно (приблизително 23 пъти максималната препоръчителна доза MRHD на база mg/m<sup>2</sup>). При проучване със зайци е наблюдавана токсичност за майката при 240 mg/kg/дневно.

При проучване с плъхове за проследяване на пренатално и постнатално развитие, малките са показали трайни понижения в телесното тегло при доза 300 mg/kg/дневно и по-висока (приблизително 15 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>) и забавено полово развитие при 600 mg/kg/дневно (приблизително 29 пъти MRHD на база mg/m<sup>2</sup>).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол  
Фумарова киселина  
Хидроксипропилцелулоза  
Хидроксипропилцелулоза с ниска степен на заместване  
Калциев карбонат  
Магнезиев стеарат  
Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PCFTE/алуминиеви, перфорирани еднодозови блистери в картонени кутии по 2x1, 4x1, 8x1 и 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/008-011

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21 юни, 2013 г.

Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

или

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 50 mg таблетки  
аванафил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 50 mg аванафил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

4x1 таблетка  
8x1 таблетка  
12x1 таблетка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**



**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/001 4 таблетки  
EU/1/13/841/002 8 таблетки  
EU/1/13/841/003 12 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spedra 50 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 50 mg таблетки  
аванафил

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Menarini Luxembourg

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 100 mg таблетки  
аванафил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 100 mg аванафил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

2x1 таблетка  
4x1 таблетка  
8x1 таблетка  
12x1 таблетка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/004 2 таблетки  
EU/1/13/841/005 4 таблетки  
EU/1/13/841/006 8 таблетки  
EU/1/13/841/007 12 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spedra 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 100 mg таблетки  
аванафил

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Menarini Luxembourg

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪНШНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 200 mg таблетки  
аванафил

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 200 mg аванафил.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

4x1 таблетка  
8x1 таблетка  
12x1 таблетка  
2x1 таблетка

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/841/008 4 таблетки  
EU/1/13/841/009 8 таблетки  
EU/1/13/841/010 12 таблетки  
EU/1/13/841/011 2 таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Spedra 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC: {номер}  
SN: {номер}  
NN: {номер}

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Spedra 200 mg таблетки  
аванафил

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Menarini Luxembourg

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>**

Партида:

**5. ДРУГО**



## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Spedra 50 mg таблетки

аванафил (avanafil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да <приемате> това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spedra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra
3. Как да приемате Spedra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spedra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Spedra и за какво се използва

Spedra съдържа активното вещество аванафил. То принадлежи към група лекарства, наричани инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5). Spedra се използва за лечение на мъже, страдащи от еректилна дисфункция (известна също като импотентност). Това е състояние, при което не можете да получите или поддържате ерекция на пениса, подходяща за сексуална активност.

Spedra действа като помага на кръвоносните съдове в пениса да се отпуснат. Това увеличава кръвния поток към пениса, което му помага да остане твърд и еректирал при сексуална възбуда. Spedra не лекува Вашето състояние.

Важно е да се отбележи, че Spedra действа само ако сте сексуално стимулиран. Вие и вашият партньор ще трябва да използвате любовна игра като подготовка за секса – точно толкова, колкото, ако не вземате лекарство, което да Ви помага.

Spedra няма да Ви помогне, ако нямате еректилна дисфункция. Spedra не е за жени.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra

##### Не приемайте Spedra

- Ако сте алергичен към аванафил или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- Ако вземате лекарства „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като амил нитрит или глицерил тринитрат. Spedra може да засили действието на тези лекарства и сериозно да понижи кръвното Ви налягане
- Ако вземате лекарства за ХИВ или СПИН, например ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир

- Ако вземате лекарства за лечение на гъбични инфекции, например кетоконазол, итраконазол или вориконазол, или някои антибиотици при бактериални инфекции като кларитромицин или телитромицин
- Ако имате тежък с проблем със сърцето
- Ако сте имали мозъчен инсулт или сърдечен инфаркт през последните 6 месеца
- Ако имате ниско кръвно налягане или високо кръвно налягане, което не е овладяно с лекарства
- Ако имате болка в областта на гърдите (стенокардия) или получите болка в областта на гърдите по време на полов акт
- Ако имате сериозен чернодробен или бъбречен проблем
- Ако имате загуба на зрението на едното око поради недостатъчно кръвоснабдяване на окото (неартериална ишемична оптична невропатия [НАИОН])
- Ако имате в семейството данни за определени сериозни очни болести (като пигментозен ретинит)
- Ако вземате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тромбоемболична белодробна хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове вследствие на кръвни съсиреци). Доказано е, че инхибиторите на PDE5 увеличават хипотоничния ефект на това лекарство. Ако приемате риоцигуат или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Не приемайте Spedra, ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra

- Ако имате проблем със сърцето. Може да бъде рисковано за Вас да имате полов акт
- Ако страдате от приапизъм, което е постоянна ерекция с продължителност 4 часа или повече. Това може да се случи при мъже със заболявания като сърповидна клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия
- Ако имате анатомична деформация, които засяга формата на Вашия penis (като ангулация, болест на Пейрони или кавернозна фиброза)
- Ако имате някакво нарушение в кръвосъсирването или активна пептична язва.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Проблеми с Вашето зрение или слух

Някои мъже, които приемат лекарства като Spedra, са имали проблеми със зрението или слуха-вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече подробности. Не е известно дали тези проблеми са свързани пряко с приемането на Spedra, с други заболявания, които може да имате, или комбинация от фактори.

### **Деца и юноши**

Spedra не трябва да се приема от деца и юноши под 18 години.

### **Други лекарства и Spedra**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се изисква, тъй като Spedra може да окаже влияние върху начина на действие на някои други лекарства. Също така някои от другите лекарства може да окажат влияние върху начина на действие на Spedra.

По-конкретно, уведомете Вашия лекар и не вземайте Spedra, ако приемате „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като амил нитрит или глицерин тринитрат. Доказано е, че

Spedra засилва действието на тези лекарства и може сериозно да понижи кръвното Ви налягане. Не вземайте Spedra и в случай че приемате лекарства за лечение на ХИВ или СПИН като ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир или ако приемате лекарства за лечение на гъбични инфекции като кетоконазол, итраконазол или вориконазол или някои антибиотици при бактериални инфекции като например кларитромицин или телитромицин (вж. началото на точка 2, „Не приемайте Spedra“).

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако вземате някое от следните лекарства:

- така наречените „алфа-блокери“ – при проблеми с простатата или за понижаване на високо кръвно налягане
- лекарства за неправилен сърдечен ритъм („аритмия“) като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол
- антибиотици за лечение на инфекции като еритромицин
- фенобарбитал или примидон – за епилепсия
- карбамазепин – за епилепсия, за стабилизиране на настроението или за определени типове болка
- други лекарства, които може да намалят разграждането на Spedra в организма („умерени СУРЗА4 инхибитори“) включително ампренавир, апрепитант, дилтиозам, флуконазол, фосампренавир и верапамил
- риоцигуат.

Не приемайте Spedra едновременно с други лекарства за лечение на еректилна дисфункция като силденафил, тадалафил или варденафил.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Spedra с напитки и алкохол**

Сокът от грейпфрут може да повиши концентрацията на лекарството и трябва да се избягва в рамките на 24 часа преди приема на Spedra.

Пиенето на алкохол, докато приемате Spedra, може да ускори сърдечния Ви ритъм и да понижи кръвното Ви налягане. Възможно е да се почувствате замаяни (особено когато ставате), да получите главоболие или да усещате ударите на сърцето в гърдите си (палпитации). Алкохолът може допълнително да понижи способността за получаване на ерекция.

### **Фертилитет**

Няма влияние върху двигателната способност или структурата на спермата след перорален прием на единични дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

Повтарящото се перорално приложение на аванафил 100 mg за период от 26 седмици при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция не се свързва с проява на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **Шофиране и работа с машини**

Spedra може да предизвика чувство на замаяване или да засегне Вашето зрение. Ако това се случи, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

### 3. Как да приемате Spedra

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 100 mg таблетка, при нужда. Не трябва да приемате Spedra повече от веднъж на ден. Може да Ви бъде предписана доза една таблетка 200 mg ако Вашият лекар прецени, че доза 100 mg е твърде слаба за Вас или доза една таблетка 50 mg ако Вашият лекар прецени, че таблетка 100 mg е твърде силна за Вас. Може да се наложат и корекции в дозата, ако Spedra се прилага заедно с някои други лекарства. Ако приемате лекарство като еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир или верапамил („умерени СУРЗА4 инхибитори“) препоръчителната доза Spedra е 100 mg таблетка с поне 2 дни интервал между дозите.

Трябва да приемате Spedra около 30 минути преди сексуален акт. Помнете, че Spedra ще Ви помогне да получите ерекция само ако сте сексуално стимулиран.

Spedra може да се приема със или без храна. При прием по време на хранене началото на действието може да бъде забавено.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Spedra

Ако вземете прекалено много Spedra, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Могат да се проявят повече нежелани лекарствени реакции, като същите могат да бъдат по-тежки.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Spedra, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### Сериозни нежелани реакции

**Спрете приема на Spedra и незабавно се обърнете към лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешна медицинска помощ:**

- ерекция, която не отминава („приапизъм“). Ако получите ерекция, която продължава повече от 4 часа, това състояние трябва да се лекува колкото е възможно по-скоро, в противен случай може да получите трайни увреждания на пениса (включително да не сте в състояние да получавате ерекции).
- замъглено зрение.
- внезапно намаляване или загуба на зрение в едното или и двете очи.
- внезапно намаляване или загуба на слуха (в някои случаи може да се чувствате и замаяни или да имате шум в ушите).

Спрете приема на Spedra и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите която и да е от посочените по-горе сериозни нежелани реакции.

#### Други нежелани реакции включват:

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- главоболие
- зачервяване
- запушване на носа

### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- чувство на замайване
- чувство на сънливост или силна умора
- запушване на синусите
- болка в гърба
- топли вълни
- недостиг на въздух при усилие
- промени в сърдечния ритъм, забележими при проследяване дейността на сърцето (ЕКГ)
- ускорен пулс
- усещане ударите на сърцето в гърдите си (палпитации)
- нарушено храносмилане, чувство на стомашно неразположение
- замъглено зрение
- повишени стойности на чернодробните ензими

### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- грип
- грипоподобно заболяване
- запушен нос или хрема
- сенна хрема
- запушване на носа, синусите или горната част на дихателните пътища, доставящи въздух до белите дробове
- подагра
- проблеми със съня (безсъние)
- преждевременна еякулация
- странно усещане
- усещане за неспособност да останете неподвижни
- гръдна болка
- сериозна болка в областта на гръдния кош
- учестен пулс
- високо кръвно налягане
- сухота в устата
- стомашна болка или киселини в стомаха
- болка или дискомфорт в долната част на корема
- диария
- обрив
- болка в долната част на гърба или отстрани в долната част на гръдния кош
- мускулни болки или други болки
- мускулни спазми
- често уриниране
- аномалии на пениса
- спонтанна ерекция без сексуална стимулация
- сърбеж в областта на гениталиите
- чувство на постоянна слабост или умора
- подуване на краката или глезените
- повишено кръвно налягане
- розово или червено оцветена урина, кръв в урината
- необичайни допълнителни шумове от сърцето
- отклонение в резултата от кръвния тест за изследване на простатата, наречен "PSA"
- отклонение в резултата от кръвния тест за билирубин, химично вещество, продуцирано от нормалното разрушаване на еритроцитите
- отклонение в резултата от кръвния тест за креатинин, химично вещество и е измерител на бъбречната функция
- повишаване на телното

- треска
- кръвене от носа

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Spedra**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или кутията след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Spedra**

- Активното вещество е аванафил. Всяка таблетка съдържа 50 mg аванафил.
- Другите съставки са манитол, фумарова киселина, хидроксилпропиленцелулоза, хидроксилпропиленцелулоза с ниска степен на заместване, калциев карбонат, магнезиев стеарат и жълт железен оксид (E172).

### **Как изглежда Spedra и какво съдържа опаковката**

Spedra е бледожълта овална таблетка, с вдлъбнато релефно означение “50” от едната страна. Таблетките се предлагат в перфорирани, еднодозови блистерни опаковки, които съдържат 4x1, 8x1 или 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Германия

**или**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### Spedra 100 mg таблетки

аванафил (avanafil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да <приемате> това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spedra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra
3. Как да приемате Spedra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spedra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Spedra и за какво се използва

Spedra съдържа активното вещество аванафил. То принадлежи към група лекарства, наричани инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5). Spedra се използва за лечение на мъже, страдащи от еректилна дисфункция (известна също като импотентност). Това е състояние, при което не можете да получите или поддържате ерекция на пениса, подходяща за сексуална активност.

Spedra действа като помага на кръвоносните съдове в пениса да се отпуснат. Това увеличава кръвния поток към пениса, което му помага да остане твърд и еректирал при сексуална възбуда. Spedra не лекува Вашето състояние.

Важно е да се отбележи, че Spedra действа само ако сте сексуално стимулиран. Вие и вашият партньор ще трябва да използвате любовна игра като подготовка за секса – точно толкова, колкото, ако не вземате лекарство, което да Ви помага.

Spedra няма да Ви помогне, ако нямате еректилна дисфункция. Spedra не е за жени.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra

##### Не приемайте Spedra

- Ако сте алергичен към аванафил или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- Ако вземате лекарства „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като амил нитрит или глицерил тринитрат. Spedra може да засили действието на тези лекарства и сериозно да понижи кръвното Ви налягане
- Ако вземате лекарства за ХИВ или СПИН, например ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир

- Ако вземате лекарства за лечение на гъбични инфекции, например кетоконазол, итраконазол или вориконазол, или някои антибиотици при бактериални инфекции като кларитромицин или телитромицин
- Ако имате тежък с проблем със сърцето
- Ако сте имали мозъчен инсулт или сърдечен инфаркт през последните 6 месеца
- Ако имате ниско кръвно налягане или високо кръвно налягане, което не е овладяно с лекарства
- Ако имате болка в областта на гърдите (стенокардия) или получите болка в областта на гърдите по време на полов акт
- Ако имате сериозен чернодробен или бъбречен проблем
- Ако имате загуба на зрението на едното око поради недостатъчно кръвоснабдяване на окото (неартериална исхемична оптична невропатия [НАИОН])
- Ако имате в семейството данни за определени сериозни очни болести (като пигментозен ретинит)
- Ако вземате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тромбоемболична белодробна хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове вследствие на кръвни съсиреци). Доказано е, че инхибиторите на PDE5 увеличават хипотоничния ефект на това лекарство. Ако приемате риоцигуат или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Не приемайте Spedra, ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra

- Ако имате проблем със сърцето. Може да бъде рисковано за Вас да имате полов акт
- Ако страдате от приапизъм, което е постоянна ерекция с продължителност 4 часа или повече. Това може да се случи при мъже със заболявания като сърповидна клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия
- Ако имате анатомична деформация, които засяга формата на Вашия penis (като ангулация, болест на Пейрони или кавернозна фиброза)
- Ако имате някакво нарушение в кръвосъсирването или активна пептична язва.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Проблеми с Вашето зрение или слух

Някои мъже, които приемат лекарства като Spedra, са имали проблеми със зрението или слуха-вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече подробности. Не е известно дали тези проблеми са свързани пряко с приемането на Spedra, с други заболявания, които може да имате, или комбинация от фактори.

### **Деца и юноши**

Spedra не трябва да се приема от деца и юноши под 18 години.

### **Други лекарства и Spedra**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се изисква, тъй като Spedra може да окаже влияние върху начина на действие на някои други лекарства. Също така някои от другите лекарства може да окажат влияние върху начина на действие на Spedra.

По-конкретно, уведомете Вашия лекар и не вземайте Spedra, ако приемате „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като амил нитрит или глицерин тринитрат. Доказано е, че

Spedra засилва действието на тези лекарства и може сериозно да понижи кръвното Ви налягане. Не вземайте Spedra и в случай че приемате лекарства за лечение на ХИВ или СПИН като ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир или ако приемате лекарства за лечение на гъбични инфекции като кетоназол, итраконазол или вориконазол или някои антибиотици при бактериални инфекции като например кларитромицин или телитромицин (вж. началото на точка 2, „Не приемайте Spedra“).

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако вземате някое от следните лекарства:

- така наречените „алфа-блокери“ – при проблеми с простатата или за понижаване на високо кръвно налягане
- лекарства за неправилен сърдечен ритъм („аритмия“) като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол
- антибиотици за лечение на инфекции като еритромицин
- фенобарбитал или примидон – за епилепсия
- карбамазепин – за епилепсия, за стабилизиране на настроението или за определени типове болка
- други лекарства, които може да намалят разграждането на Spedra в организма („умерени СУРЗА4 инхибитори“) включително ампренавир, апрепитант, дилтиозам, флуконазол, фосампренавир и верапамил
- риоцигуат.

Не приемайте Spedra едновременно с други лекарства за лечение на еректилна дисфункция като силденафил, тадалафил или варденафил.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Spedra с напитки и алкохол**

Сокът от грейпфрут може да повиши концентрацията на лекарството и трябва да се избягва в рамките на 24 часа преди приема на Spedra.

Пиенето на алкохол, докато приемате Spedra, може да ускори сърдечния Ви ритъм и да понижи кръвното Ви налягане. Възможно е да се почувствате замаяни (особено когато ставате), да получите главоболие или да усещате ударите на сърцето в гърдите си (палпитации). Алкохолът може допълнително да понижи способността за получаване на ерекция.

### **Фертилитет**

Няма влияние върху двигателната способност или структурата на спермата след перорален прием на единични дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

Повтарящото се перорално приложение на аванафил 100 mg за период от 26 седмици при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция не се свързва с проява на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **Шофиране и работа с машини**

Spedra може да предизвика чувство на замаяване или да засегне Вашето зрение. Ако това се случи, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

## **3. Как да приемате Spedra**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 100 mg таблетка, при нужда. Не трябва да приемате Spedra повече от веднъж на ден. Може да Ви бъде предписна доза една таблетка 200 mg ако Вашият лекар прецени, че доза 100 mg е твърде слаба за Вас или доза една таблетка 50 mg ако Вашият лекар прецени, че таблетка 100 mg е твърде силна за Вас. Може да се наложат и корекции в дозата, ако Spedra се прилага заедно с някои други лекарства. Ако приемате лекарство като еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир или верапамил („умерени СYP3A4 инхибитори“) препоръчителната доза Spedra е 100 mg таблетка с поне 2 дни интервал между дозите.

Трябва да приемате Spedra около 15 до 30 минути преди сексуален акт. Помнете, че Spedra ще Ви помогне да получите ерекция само ако сте сексуално стимулиран.

Spedra може да се приема със или без храна. При прием по време на хранене началото на действието може да бъде забавено.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Spedra**

Ако вземете прекалено много Spedra, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Могат да се проявят повече нежелани лекарствени реакции, като същите могат да бъдат по-тежки.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Spedra, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни нежелани реакции**

**Спрете приема на Spedra и незабавно се обърнете към лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешна медицинска помощ:**

- ерекция, която не отминава („приапизъм“). Ако получите ерекция, която продължава повече от 4 часа, това състояние трябва да се лекува колкото е възможно по-скоро, в противен случай може да получите трайни увреждания на пениса (включително да не сте в състояние да получавате ерекции).
- замъглено зрение.
- внезапно намаляване или загуба на зрение в едното или и двете очи.
- внезапно намаляване или загуба на слуха (в някои случаи може да се чувствате и замаяни или да имате шум в ушите).

Спрете приема на Spedra и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите която и да е от посочените по-горе сериозни нежелани реакции.

##### **Други нежелани реакции включват:**

###### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- главоболие
- зачервяване
- запушване на носа

###### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- чувство на замаяване
- чувство на сънливост или силна умора

- запушване на синусите
- болка в гърба
- топли вълни
- недостиг на въздух при усилие
- промени в сърдечния ритъм, забележими при проследяване дейността на сърцето (ЕКГ)
- ускорен пулс
- усещане ударите на сърцето в гърдите си (палпитации)
- нарушено храносмилане, чувство на стомашно неразположение
- замъглено зрение
- повишени стойности на чернодробните ензими

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- грип
- грипоподобно заболяване
- запушен нос или хрема
- сенна хрема
- запушване на носа, синусите или горната част на дихателните пътища, доставящи въздух до белите дробове
- подагра
- проблеми със съня (безсъние)
- преждевременна еякулация
- странно усещане
- усещане за неспособност да останете неподвижни
- гърдна болка
- сериозна болка в областта на гръдния кош
- учестен пулс
- високо кръвно налягане
- сухота в устата
- стомашна болка или киселини в стомаха
- болка или дискомфорт в долната част на корема
- диария
- обрив
- болка в долната част на гърба или отстрани в долната част на гръдния кош
- мускулни болки или други болки
- мускулни спазми
- често уриниране
- аномалии на пениса
- спонтанна ерекция без сексуална стимулация
- сърбеж в областта на гениталиите
- чувство на постоянна слабост или умора
- подуване на краката или глезените
- повишено кръвно налягане
- розово или червено оцветена урина, кръв в урината
- необичайни допълнителни шумове от сърцето
- отклонение в резултата от кръвния тест за изследване на простатата, наречен "PSA"
- отклонение в резултата от кръвния тест за билирубин, химично вещество, продуцирано от нормалното разрушаване на еритроцитите
- отклонение в резултата от кръвния тест за креатинин, химично вещество и е измерител на бъбречната функция
- повишаване на телното
- треска
- кръвене от носа

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Spedra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или кутията след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Spedra

- Активното вещество е аванафил. Всяка таблетка съдържа 100 mg аванафил.
- Другите съставки са манитол, фумарова киселина, хидроксилпропиленцелулоза, хидроксилпропиленцелулоза с ниска степен на заместване, калциев карбонат, магнезиев стеарат и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда Spedra и какво съдържа опаковката

Spedra е бледожълта овална таблетка, с вдлъбнато релефно означение “100” от едната страна. Таблетките се предлагат в перфорирани, еднодозови блистерни опаковки, които съдържат 2x1, 4x1, 8x1 или 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Германия

или

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

## Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **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



**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за пациента

### Spedra 200 mg таблетки

аванафил (avanafil)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да <приемате> това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Spedra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra
3. Как да приемате Spedra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Spedra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Spedra и за какво се използва

Spedra съдържа активното вещество аванафил. То принадлежи към група лекарства, наричани инхибитори на фосфодиестераза тип 5 (PDE5). Spedra се използва за лечение на мъже, страдащи от еректилна дисфункция (известна също като импотентност). Това е състояние, при което не можете да получите или поддържате ерекция на пениса, подходяща за сексуална активност.

Spedra действа като помага на кръвоносните съдове в пениса да се отпуснат. Това увеличава кръвния поток към пениса, което му помага да остане твърд и еректирал при сексуална възбуда. Spedra не лекува Вашето състояние.

Важно е да се отбележи, че Spedra действа само ако сте сексуално стимулиран. Вие и вашият партньор ще трябва да използвате любовна игра като подготовка за секса – точно толкова, колкото, ако не вземате лекарство, което да Ви помага.

Spedra няма да Ви помогне, ако нямате еректилна дисфункция. Spedra не е за жени.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Spedra

##### Не приемайте Spedra

- Ако сте алергичен към аванафил или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- Ако вземате лекарства „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като аминитрит или глицерил тринитрат. Spedra може да засили действието на тези лекарства и сериозно да понижи кръвното Ви налягане
- Ако вземате лекарства за ХИВ или СПИН, например ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир

- Ако вземате лекарства за лечение на гъбични инфекции, например кетоконазол, итраконазол или вориконазол, или някои антибиотици при бактериални инфекции като кларитромицин или телитромицин
- Ако имате тежък с проблем със сърцето
- Ако сте имали мозъчен инсулт или сърдечен инфаркт през последните 6 месеца
- Ако имате ниско кръвно налягане или високо кръвно налягане, което не е овладяно с лекарства
- Ако имате болка в областта на гърдите (стенокардия) или получите болка в областта на гърдите по време на полов акт
- Ако имате сериозен чернодробен или бъбречен проблем
- Ако имате загуба на зрението на едното око поради недостатъчно кръвоснабдяване на окото (неартериална исхемична оптична невропатия [НАИОН])
- Ако имате в семейството данни за определени сериозни очни болести (като пигментозен ретинит)
- Ако вземате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тромбоемболична белодробна хипертония (тоест високо кръвно налягане в белите дробове вследствие на кръвни съсиреци). Доказано е, че инхибиторите на PDE5 увеличават хипотоничния ефект на това лекарство. Ако приемате риоцигуат или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар.

Не приемайте Spedra, ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra

- Ако имате проблем със сърцето. Може да бъде рисковано за Вас да имате полов акт
- Ако страдате от приапизъм, което е постоянна ерекция с продължителност 4 часа или повече. Това може да се случи при мъже със заболявания като сърповидна клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия
- Ако имате анатомична деформация, които засяга формата на Вашия penis (като ангулация, болест на Пейрони или кавернозна фиброза)
- Ако имате някакво нарушение в кръвосъсирването или активна пептична язва.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Проблеми с Вашето зрение или слух

Някои мъже, които приемат лекарства като Spedra, са имали проблеми със зрението или слуха-вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4 за повече подробности. Не е известно дали тези проблеми са свързани пряко с приемането на Spedra, с други заболявания, които може да имате, или комбинация от фактори.

### **Деца и юноши**

Spedra не трябва да се приема от деца и юноши под 18 години.

### **Други лекарства и Spedra**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това се изисква, тъй като Spedra може да окаже влияние върху начина на действие на някои други лекарства. Също така някои от другите лекарства може да окажат влияние върху начина на действие на Spedra.

По-конкретно, уведомете Вашия лекар и не вземайте Spedra, ако приемате „нитрати“ за болка в областта на гърдите (стенокардия), като амил нитрит или глицерин тринитрат. Доказано е, че

Spedra засилва действието на тези лекарства и може сериозно да понижи кръвното Ви налягане. Не вземайте Spedra и в случай че приемате лекарства за лечение на ХИВ или СПИН като ритонавир, индинавир, саквинавир, нелфинавир или атазанавир или ако приемате лекарства за лечение на гъбични инфекции като кетоназол, итраконазол или вориконазол или някои антибиотици при бактериални инфекции като например кларитромицин или телитромицин (вж. началото на точка 2, „Не приемайте Spedra“).

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако вземате някое от следните лекарства:

- така наречените „алфа-блокери“ – при проблеми с простатата или за понижаване на високо кръвно налягане
- лекарства за неправилен сърдечен ритъм („аритмия“) като хинидин, прокаинамид, амиодарон или соталол
- антибиотици за лечение на инфекции като еритромицин
- фенобарбитал или примидон – за епилепсия
- карбамазепин – за епилепсия, за стабилизиране на настроението или за определени типове болка
- други лекарства, които може да намалят разграждането на Spedra в организма („умерени СУРЗА4 инхибитори“) включително ампренавир, апрепитант, дилтиозам, флуконазол, фосампренавир и верапамил
- риоцигуат.

Не приемайте Spedra едновременно с други лекарства за лечение на еректилна дисфункция като силденафил, тадалафил или варденафил.

Ако нещо от горепосоченото се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Spedra. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **Spedra с напитки и алкохол**

Сокът от грейпфрут може да повиши концентрацията на лекарството и трябва да се избягва в рамките на 24 часа преди приема на Spedra.

Пиенето на алкохол, докато приемате Spedra, може да ускори сърдечния Ви ритъм и да понижи кръвното Ви налягане. Възможно е да се почувствате замаяни (особено когато ставате), да получите главоболие или да усещате ударите на сърцето в гърдите си (палпитации). Алкохолът може допълнително да понижи способността за получаване на ерекция.

### **Фертилитет**

Няма влияние върху двигателната способност или структурата на спермата след перорален прием на единични дози от 200 mg аванафил при здрави доброволци.

Повтарящото се перорално приложение на аванафил 100 mg за период от 26 седмици при здрави доброволци и възрастни мъже с лека еректилна дисфункция не се свързва с проява на нежелани ефекти по отношение на концентрацията, броя, подвижността или морфологията на сперматозоидите.

### **Шофиране и работа с машини**

Spedra може да предизвика чувство на замаяване или да засегне Вашето зрение. Ако това се случи, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

## **3. Как да приемате Spedra**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 100 mg таблетка, при нужда. Не трябва да приемате Spedra повече от веднъж на ден. Може да Ви бъде предписана доза една таблетка 200 mg ако Вашият лекар прецени, че доза 100 mg е твърде слаба за Вас или доза една таблетка 50 mg ако Вашият лекар прецени, че таблетка 100 mg е твърде силна за Вас. Може да се наложат и корекции в дозата, ако Spedra се прилага заедно с някои други лекарства. Ако приемате лекарство като еритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир или верапамил („умерени СYP3A4 инхибитори“) препоръчителната доза Spedra е 100 mg таблетка с поне 2 дни интервал между дозите.

Трябва да приемате Spedra около 15 до 30 минути преди сексуален акт. Помнете, че Spedra ще Ви помогне да получите ерекция само ако сте сексуално стимулиран.

Spedra може да се приема със или без храна. При прием по време на хранене началото на действието може да бъде забавено.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Spedra**

Ако вземете прекалено много Spedra, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Могат да се проявят повече нежелани лекарствени реакции, като същите могат да бъдат по-тежки.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на Spedra, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Сериозни нежелани реакции**

**Спрете приема на Spedra и незабавно се обърнете към лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да имате нужда от спешна медицинска помощ:**

- ерекция, която не отминава („приапизъм“). Ако получите ерекция, която продължава повече от 4 часа, това състояние трябва да се лекува колкото е възможно по-скоро, в противен случай може да получите трайни увреждания на пениса (включително да не сте в състояние да получавате ерекции).
- замъглено зрение.
- внезапно намаляване или загуба на зрение в едното или и двете очи.
- внезапно намаляване или загуба на слуха (в някои случаи може да се чувствате и замаяни или да имате шум в ушите).

Спрете приема на Spedra и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите която и да е от посочените по-горе сериозни нежелани реакции.

##### **Други нежелани реакции включват:**

###### **Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- главоболие
- зачервяване
- запушване на носа

###### **Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- чувство на замаяване
- чувство на сънливост или силна умора

- запушване на синусите
- болка в гърба
- топли вълни
- недостиг на въздух при усилие
- промени в сърдечния ритъм, забележими при проследяване дейността на сърцето (ЕКГ)
- ускорен пулс
- усещане ударите на сърцето в гърдите си (палпитации)
- нарушено храносмилане, чувство на стомашно неразположение
- замъглено зрение
- повишени стойности на чернодробните ензими

#### **Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- грип
- грипоподобно заболяване
- запушен нос или хрема
- сенна хрема
- запушване на носа, синусите или горната част на дихателните пътища, доставящи въздух до белите дробове
- подагра
- проблеми със съня (безсъние)
- преждевременна еякулация
- странно усещане
- усещане за неспособност да останете неподвижни
- гърдна болка
- сериозна болка в областта на гръдния кош
- учестен пулс
- високо кръвно налягане
- сухота в устата
- стомашна болка или киселини в стомаха
- болка или дискомфорт в долната част на корема
- диария
- обрив
- болка в долната част на гърба или отстрани в долната част на гръдния кош
- мускулни болки или други болки
- мускулни спазми
- често уриниране
- аномалии на пениса
- спонтанна ерекция без сексуална стимулация
- сърбеж в областта на гениталиите
- чувство на постоянна слабост или умора
- подуване на краката или глезените
- повишено кръвно налягане
- розово или червено оцветена урина, кръв в урината
- необичайни допълнителни шумове от сърцето
- отклонение в резултата от кръвния тест за изследване на простатата, наречен "PSA"
- отклонение в резултата от кръвния тест за билирубин, химично вещество, продуцирано от нормалното разрушаване на еритроцитите
- отклонение в резултата от кръвния тест за креатинин, химично вещество и е измерител на бъбречната функция
- повишаване на телното
- треска
- кръвене от носа

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Spedra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера или кутията след надписа „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Spedra

- Активното вещество е аванафил. Всяка таблетка съдържа 200 mg аванафил.
- Другите съставки са манитол, фумарова киселина, хидроксилпропиленцелулоза, хидроксилпропиленцелулоза с ниска степен на заместване, калциев карбонат, магнезиев стеарат и жълт железен оксид (E172).

### Как изглежда Spedra и какво съдържа опаковката

Spedra е бледожълта овална таблетка, с вдлъбнато релефно означение “200” от едната страна. Таблетките се предлагат в перфорирани, еднодозови блистерни опаковки, които съдържат 2x1, 4x1, 8x1 или 12x1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Германия

или

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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



**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.