

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Spedra 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg avanafila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bledo rumene ovalne tablete z vtisnjeno oznako "50" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Zdravilo Spedra je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih moških

Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se ga jemlje po potrebi približno 15 do 30 minut pred spolnim odnosom (glejte poglavje 5.1). Glede na učinkovitost in prenašanje zdravila pri posamezniku se lahko odmerek poveča na največ 200 mg ali zmanjša na 50 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan. Za odziv na zdravljenje je potrebno spolno vzburjenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari ≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Za starejše bolnike, ki so stari 70 let in več, so podatki omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, vendar < 80 ml/min), ki so bili vključeni v študije tretje faze, so opazili zmanjšano učinkovitost v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) je treba zdravljenje začeti z najnižjim učinkovitim odmerkom in prilagoditi odmerjanje glede na toleranco.

Uporaba pri moških s sladkorno boleznijo

Pri moških s sladkorno boleznijo odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Spedra ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo erektilne disfunkcije.

Uporaba pri bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itraconazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) je kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravljenje s srednje močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno z eritromicinom, amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom), največji priporočeni odmerek avanafila ne sme presegati 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj 48 ur (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Če zdravilo Spedra vzamete s hrano, je začetek delovanja lahko zamaknjen v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorje dušikovega oksida (kot je amil-nitrit) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), z vključno avanafilom, in spodbujevalcev gvanilat-ciklaze kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko potencialno vodi v epizode simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Preden zdravniki predpišejo zdravilo Spedra, naj preučijo morebitno srčno-žilno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi.

Uporaba avanafila je kontraindicirana pri:

- bolnikih, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli srčni infarkt, možgansko kap ali življenjsko nevarno aritmijo;
- bolnikih s hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mmHg) ali hipertenzijo (krvnim tlakom > 170/100 mmHg) med mirovalno fazo;
- bolnikih z nestabilno angino pectoris, angino pectoris, ki se pojavlja med spolnimi odnosi, ali kongestivnim srčnim popuščanjem, ki spada v razred 2 ali višje po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodno izpostavljenostjo zaviralcem PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice.

Bolniki, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred farmakološkim zdravljenjem je treba pregledati anamnezo bolnika in opraviti klinični pregled za potrditev erektilne disfunkcije in ugotovitev možnih vzrokov zanjo.

Kardiovaskularno stanje

Pred začetkom zdravljenja erektilne disfunkcije morajo zdravniki preučiti kardiovaskularno stanje bolnikov, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja tveganja za srce (glejte poglavje 4.3). Avanafil ima vazodilatatorne lastnosti, kar pomeni, da povzroča rahlo in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5), s čimer poveča hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3). Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata, na primer aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce PDE5.

Priapizem

Bolniki, pri katerih se pojavi erekcija, ki traja 4 ure ali več (priapizem), morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko povzroči okvaro tkiv penisa in trajno izgubo potence. Avanafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (na primer ukrivljenostjo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo) in pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (na primer srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Motnje vida

V povezavi z jemanjem drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Bolnika je treba opozoriti, naj v primeru nenadnih motenj vida preneha uporabljati zdravilo Spedra in se takoj posvetuje z zdravnikom (glejte poglavje 4.3).

Vpliv na krvavitve

Študije *in vitro* s človeškimi trombociti kažejo, da zaviralci PDE5 sami nimajo učinka na agregacijo trombocitov, vendar pa v odmerkih, višjih od terapevtskih odmerkov, povečujejo protiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Pri ljudeh naj zaviralci PDE5 niti sami niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne bi vplivali na čas krvavitev.

Podatkov o varnosti uporabe avanafila pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca ni na voljo. Zato se avanafil pri teh bolnikih lahko uporabi šele po natančni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Poslabšanje ali nenadna izguba sluha

Bolnike je treba opozoriti, da morajo prenehati jemati zaviralce PDE5, vključno z avanafilom, in takoj poiskati zdravniško pomoč, če opazijo nenadno poslabšanje ali izgubo sluha. O tovrstnih dogodkih, ki jih lahko spremljata tinitus in omotica, so poročali v časovni povezavi z jemanjem zaviralcev PDE5. Ali so ti dogodki povezani neposredno z uporabo zaviralcev PDE5 ali z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa in avanafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo zaradi aditivnih vazodilatatornih učinkov (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba naslednje:

- pred začetkom uporabe zdravila Spedra mora biti zdravstveno stanje bolnikov, ki jemljejo zaviralce receptorjev alfa, stabilno. Pri bolnikih, ki pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa kažejo znake hemodinamične nestabilnosti, obstaja večje tveganje za simptomatsko hipotenzijo pri sočasni uporabi avanafila;

- pri bolnikih, katerih zdravstveno stanje je pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa stabilno, je zdravljenje z avanafilom treba začeti z najmanjšim odmerkom 50 mg;
- pri bolnikih, ki že jemljejo optimalni odmerek zdravila Spedra, je treba zdravljenje z zaviralci receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Postopno povečanje odmerka zaviralcev receptorjev alfa lahko ob sočasnem jemanju avanafila vpliva na nadaljnje znižanje krvnega tlaka;
- na varnost sočasne uporabe avanafila in zaviralcev receptorjev alfa lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, vključno z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4, kot sta ketokonazol ali ritonavir, je kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba drugih zdraviljenj erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost zdravila Spedra v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista bili preučeni. Bolnike je treba opozoriti, naj ne jemljejo zdravila Spedra v takih kombinacijah.

Sočasna uporaba alkohola

Uživanje alkohola v kombinaciji z avanafilom lahko poveča možnosti za simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba opozoriti, da lahko sočasna uporaba avanafila in alkohola poveča verjetnost za pojav hipotenzije, omotice ali sinkope. Zdravniki naj bolnikom svetujejo tudi, kako ravnati v primeru simptomov posturalne hipotenzije.

Skupine bolnikov, ki jih niso preučevali

Avanafila niso preučevali pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, ki je posledica poškodbe hrbtenjače ali drugih nevroloških motenj, ter pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial za farmakodinamične interakcije z avanafilom

Nitrati

Avanafil je pri zdravih posameznikih povečal hipotenzivni učinek nitratov v primerjavi s placebom. Domnevno naj bi bila to posledica sestavljenega učinka nitratov in avanafila na pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je uporaba avanafila pri bolnikih, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorja dušikovega oksida (kot je amil-nitrit), kontraindicirana. Pri bolniku, ki je vzel avanafil v zadnjih 12 urah in pri katerem je iz zdravstvenih razlogov v življenjsko nevarni situaciji nujna uporaba nitrata, obstaja večje tveganje za znaten in potencialno nevaren padeč krvnega tlaka. V opisanih okoliščinah se lahko nitrate uporabi izključno pod strogim zdravniškim nadzorom, ki vključuje ustrezno spremljanje hemodinamskih sprememb (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki znižujejo sistemski krvni tlak

Ker avanafil deluje kot vazodilatator, lahko zniža sistemski krvni tlak. Pri sočasni uporabi zdravila Spedra z drugim zdravilom, ki znižuje sistemski krvni tlak, lahko aditivni učinki povzročijo simptomatsko hipotenzijo (npr. omotico, vrtoglavico, izgubo zavesti ali skorajšnjo izgubo zavesti). V kliničnih preskušanjih III. faze niso zabeležili nobenih primerov „hipotenzije“, so pa poročali o občasni epizodah „omotice“ (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih III. faze so zabeležili eno epizodo „izgube zavesti“ pri jemanju placeba in eno epizodo pri jemanju 100 mg avanafila. Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata (npr. aortno stenozo ali idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo) in bolniki s hudo okvaro avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka so lahko še posebej občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za avanafil (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci receptorjev alfa

Hemodinamske interakcije z doksazosinom in tamsulozinom so preučevali pri zdravih osebah v navzkrižnem preskušanju z dvema obdobjema. Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke doksazosina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoji oziroma leže izmerjenega

sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebu 2,5 mmHg oziroma 6,0 mmHg. Pri skupno 7 od 24 posameznikov so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke tamsulozina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoje oziroma leže izmerjenega sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebu 3,6 mmHg oziroma 3,1 mmHg, pri skupno 5 od 24 posameznikov pa so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi, ki niso zaviralci receptorjev alfa

Izvedena je bila klinična študija za oceno učinka avanafila na povečanje učinkov nekaterih antihipertenzivnih zdravil (amlodipina in enalapril) na zniževanje krvnega tlaka. Rezultati so pokazali, da je bilo v primerjavi s placebom povprečno največje znižanje krvnega tlaka leže ob sočasni uporabi avanafila 2/3 mmHg pri enalaprilu in 1/-1 mmHg pri amlodipinu. Statistično pomembno spremembo največjega znižanja diastoličnega krvnega tlaka leže glede na izhodišče so opazili samo pri uporabi enalapril in avanafila, vrednosti pa so se vrnila na izhodiščne 4 ure po odmerku avanafila. V obeh kohortah so pri eni osebi zabeležili znižanje krvnega tlaka brez simptomov hipotenzije, ki je trajalo 1 uro. Avanafil ni vplival na farmakokinetiko amlodipina, je pa amlodipin povečal največjo oziroma skupno izpostavljenost avanafilu za 28 % oziroma 60 % (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola in avanafila lahko poveča tveganje za simptomatsko hipotenzijo. V trismerni navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom, v katero so bile vključene zdrave osebe, je bilo povprečno največje znižanje diastoličnega krvnega tlaka znatno večje po uporabi avanafila v kombinaciji z alkoholom kot po uporabi samo avanafila (3,2 mmHg) ali samo alkohola (5,0 mmHg) (glejte poglavje 4.4).

Druga zdravila za erektilno disfunkcijo

Varnost in učinkovitost avanafila v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo nista bili preučeni (glejte poglavje 4.4).

Učinki drugih zdravil na avanafil

Avanafil je substrat CYP3A4, ki se s CYP3A4 tudi pretežno presnavlja. Študije so pokazale, da lahko zdravila, ki zavirajo CYP3A4, povečajo izpostavljenost avanafilu (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dan), selektivni in zelo močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in izpostavljenost (AUC) po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za 3-krat oziroma 14-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Ritonavir (600 mg dvakrat na dan), zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 13-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Pri drugih močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. itrakonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, sakvinavirju, nelfinavirju, indinavirju, atazanavirju in telitromicinu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato je sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Eritromicin (500 mg dvakrat na dan), srednje močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 3-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 8 ur. Pri drugih srednje močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. amprenavirju, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavirju in verapamilu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato se pri bolnikih, ki sočasno jemljejo srednje močne zaviralce CYP3A4, ne sme preseči največjega priporočenega odmerka avanafila 100 mg enkrat na 48 ur (glejte poglavje 4.2).

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja niso preučevali, obstaja verjetnost, da bi tudi drugi zaviralci CYP3A4, med drugim grenivkin sok, povečali izpostavljenost avanafilu. Bolnike je treba opozoriti, naj se 24 ur pred jemanjem avanafila izogibajo uživanju grenivkinega soka.

Substrat CYP3A4

Amlodipin (5 mg na dan) je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 28% oziroma 60%. Omenjene spremembe izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne. Enkratni odmerek avanafila ni vplival na ravni amlodipina v plazmi.

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja avanafila z rivaroksabanom in apiksabanom (oba sta substrata CYP3A4) niso proučevali, medsebojnega delovanja med temi zdravili ni pričakovati.

Induktorji citokroma P450

Možnega vpliva induktorjev CYP, zlasti induktorjev izoencima CYP3A4 (npr. bosentana, karbamazepina, efavirenza, fenobarbitala in rifampicina) na farmakokinetiko in učinkovitost avanafila niso preučevali. Sočasna uporaba avanafila in induktorjev CYP ni priporočljiva, saj bi lahko zmanjšala učinkovitost avanafila.

Učinki avanafila na druga zdravila

Zaviranje citokroma P450

V študijah *in vitro* na mikrosomih človeških jeter je avanafil pokazal, da obstaja zanemarljiva možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP1A1/2, 2A6, 2B6 in 2E1. Presnovki avanafila (M4, M16 in M27) so prav tako minimalno zavirali izoencime CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Glede na te podatke ni pričakovati, da bi imel avanafil bistven učinek na druga zdravila, ki se presnavljajo s temi encimi.

Ker so podatki, pridobljeni *in vitro*, pokazali, da obstaja možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 in 3A4, nadaljnje klinične študije z uporabo omeprazola, rosiglitazona in dezipramina niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9 in 2D6.

Indukcija citokroma P450

Morebitna indukcija izoencimov CYP1A2, 2B6 in 3A4 zaradi avanafila, ki so jo preučevali na primarnih človeških hepatocitih *in vitro*, ni pokazala nobenega možnega medsebojnega delovanja pri klinično pomembnih koncentracijah.

Prenašalci

Rezultati *in vitro* so pokazali, da ima avanafil nizek potencial za delovanje kot substrat P-glikoproteina in zaviralec P-glikoproteina z digoksinom kot substrat pri koncentracijah, nižjih od izračunanih koncentracij v črevesju. Vpliv avanafila na prenos drugih zdravil, pri katerem sodeluje P-glikoprotein, ni znan.

Na podlagi *in vitro* podatkov bi lahko avanafil, v klinično pomembnih koncentracijah, bil inhibitor BCRP.

V klinično pomembnih koncentracijah avanafil ni inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 in BSEP.

Vpliv avanafila na druge prenašalce ni znan.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri uporabi zaviralcev PDE5 v kombinaciji z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat poveča hipotenziven učinek zaviralcev PDE5. Ni bilo dokazov, da ima kombinacija koristen kliničen učinek v preučevani populaciji. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, z vključno avanafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Spedra ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Podatkov o uporabi avanafila pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo na posredne ali neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatkov o uporabi avanafila med dojenjem ni.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfolologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

V klinični študiji na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo dnevna uporaba avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov ni bila povezana z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali morfolologijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spedra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so v kliničnih študijah poročali o omotičah in spremembah vida, morajo bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako zdravilo Spedra vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Spedra temelji na podatkih 2.566 posameznikov, ki so bili izpostavljeni avanafilu med programom kliničnega razvoja zdravila. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so bili glavobol, zardevanje, zamašen nos in sinusi ter bolečine v hrbtu. Splošni neželeni dogodki in neželeni učinki so bili pogostejši pri posameznikih z indeksom telesne mase (ITM) < 25 (posameznikih z normalnim ITM).

V dolgoročni klinični študiji je odstotek bolnikov, pri katerih so se pojavile neželeni učinki, upadal s podaljševanjem časa izpostavljenosti zdravilu.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, razvrščeni glede na navedbo pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			gripa nazofaringitis
Bolezni imunskega sistema			sezonska alergija
Presnovne in prehranske motnje			protin
Psihiatrične motnje			nespečnost prezgodnja ejakulacija neprimerni afekt
Bolezni živčevja	glavobol	omotica somnia sinusni glavobol	psihomotorna hiperaktivnost

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Očesne bolezni		zamegljen vid	
Srčne bolezni		palpitacije	angina pectoris tahikardija
Žilne bolezni	zardevanje	vročinski oblivi	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zamašen nos	zamašeni sinusi dispneja ob naporu	rinoreja zamašenost zgornjih dihal epistaksa
Bolezni prebavil		dispepsija navzea bruhanje neprijeten občutek v želodcu	suha usta gastritis bolečine v spodnjem delu trebuha driska
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu zategnjenost mišic	bolečine v ledvenem predelu mialgija mišični krči
Bolezni sečil			polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk			motnje penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	astenija bolečine v prsih gripi podobna bolezen periferni edem
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov nenormalen elektrokardiogram povišan srčni utrip	povišan krvni tlak prisotnost krvi v urinu šum na srcu zvišanje za prostato specifičnega antigena povišana telesna masa povišane ravni bilirubina v krvi povišane ravni kreatinina v krvi povišana telesna temperatura

Opis nekaterih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi drugih zaviralcev PDE5
V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION)

in nenadne izgube sluha. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali (glejte poglavje 4.4).

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov priapizma. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali.

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov hematurije, hematospermije in krvavitve iz penisa.

V obdobju trženju zdravila so pri uporabi skupaj z drugimi zaviralci PDE5 poročali o hipotenziji, med kliničnimi študijami z avanafilom pa so poročali o omotici, tj. simptomu, ki ga pogosto povzroča nizek krvni tlak (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravim osebam so dajali do 800 mg avanafila v enkratnem odmerku, bolnikom pa do 300 mg v večkratnih dnevni odmerkih. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri manjših odmerkih, vendar so bili pogostejši in izrazitejši.

V primeru prevelikega odmerjanja so potrebni ustrezni standardni podporni ukrepi. Hemodializa naj ne bi pospešila izločanja, saj se avanafil močno veže na beljakovine v plazmi in se ne izloča z urinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Oznaka ATC: G04BE10.

Mehanizem delovanja

Avanafil je zelo selektiven in močan reverzibilni zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5. Ko spolno vzburjenje sproži lokalno sproščanje dušikovega oksida, se zaradi zaviralnih učinkov avanafila na PDE5 povišajo ravni cGMP v kavernožnem tkivu penisa. To povzroči sprostitve gladkih mišic in omogoči dotok krvi v tkiva penisa, čemur sledi erekcija. Avanafil nima nobenega učinka brez spolne stimulacije.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je avanafil zelo selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze (> 100-krat za PDE6; > 1.000-krat za PDE4, PDE8 in PDE10; > 5.000-krat za PDE2 in PDE7; > 10.000-krat za PDE1, PDE3, PDE9 in PDE11). Avanafil je > 100-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, ki ga najdemo v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Dejstvo, da je približno 20.000-krat bolj selektiven za PDE5 kot za PDE3, tj. encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah, je pomembno, ker PDE3 pomaga uravnati krčenje srca.

V študiji s pletizmografijo penisa (RigiScan) je 200-mg odmerek avanafila pri nekaterih moških že 20 minut po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan), poleg tega pa je bil celokupni odziv moških na avanafil v 20–40-minutnem časovnem intervalu v primerjavi s placebom statistično pomemben.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih so ocenjevali učinek avanafila na zmožnost moških z erektilno disfunkcijo (ED), da dosežejo in ohranijo erekcijo, ki zadostuje za zadovoljiv spolni odnos. Avanafil so preučevali v 4 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah z vzporednima skupinama, ki so trajale do 3 mesece in so vključevale splošno populacijo moških z ED, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 in ED ter bolnikih z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev. V četrti študiji so preučevali nastop delovanja avanafila v odmerkih 100 in 200 mg. Spremljali so delež uspešnih poskusov zadovoljivo zaključenega spolnega odnosa pri posamezniku. Avanafil je prejelo skupno 1.774 bolnikov, ki so ga jemali v odmerkih po 50 mg (ena študija) oziroma 100 mg in 200 mg (štiri študije). Bolniki so morali vzeti 1 odmerek zdravila približno 30 minut pred začetkom spolnega odnosa. V četrti študiji so bolnike spodbujali k poskusu spolnega odnosa v približno 15 minutah po zaužitju odmerka, z namenom oceniti nastop erekto-genega učinka avanafila, zaužitega po potrebi v odmerku 100 in 200 mg.

Podskupina bolnikov je bila vključena tudi v odprto podaljšano študijo, v kateri je 493 bolnikov prejelo avanafil najmanj 6 mesecev, 153 bolnikov pa najmanj 12 mesecev. Bolniki so na začetku jemali avanafil v odmerku 100 mg, nato pa so lahko glede na svoj odziv na zdravljenje kadarkoli med preskušanjem zahtevali povečanje odmerka na 200 mg ali zmanjšanje na 50 mg.

V vseh preskušanjih so pri vseh treh odmerkih avanafila opazili statistično pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom po vseh primarnih merilih učinkovitosti. Razlike so ostale enake tudi med dolgoročnim zdravljenjem (kot v študijah splošne populacije moških z ED, bolnikov s sladkorno boleznijo z ED, bolnikov z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev in v poskusno odprtem podaljšanem preskušanju).

Pri splošni populaciji moških z ED je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 47 %, 58 % oziroma 59 % v skupinah, ki so prejemale 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 28 %.

Pri moških bodisi s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 34% oziroma 40% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 21%.

Pri moških z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev, je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 23% oziroma 26% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 9%.

V študiji "In the Time to onset" je avanafil izkazal statistično pomembno izboljšanje primarne spremenljivke za učinkovitost (povprečno število poskusov uspešnih spolnih odnosov (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v času po odmerjanju) v primerjavi s placebom, kjer je bilo 24,71% uspešnih spolnih odnosov z odmerkom 100 mg in 28,18% z odmerkom 200 mg po približno 15 minutah po odmerku, medtem ko je s placebom izboljšanje 13,8%.

V vseh ključnih preskušanjih avanafila je bil odstotek poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, pri vseh odmerkih avanafila znatno višji kot pri placebo v vseh preučevanih časovnih intervalih po odmerjanju.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spedra za vse podskupine pediatrične populacije z erektilno disfunkcijo (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Avanafil se po peroralni uporabi hitro absorbira, pri čemer je T_{max} od 30 do 45 minut. Njegova farmakokinetika je sorazmerna odmerku v priporočenem razponu. Izloča se predvsem s presnovo v jetrih (večinoma s CYP3A4). Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola in

ritonavirja) lahko povzroči večjo izpostavljenost avanafilu v plazmi (glejte poglavje 4.5). Končni razpolovni čas avanafila je približno 6–17 ur.

Absorpcija

Avanafil se hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi doseže 30 do 45 minut po peroralni uporabi na tešče. Če se ga zaužije ob zelo mastnem obroku, se stopnja absorpcije zmanjša, pri čemer je povprečna zakasnitev T_{\max} 1,25 ure, povprečno znižanje C_{\max} pa 39 % (200 mg). Vpliva na stopnjo izpostavljenosti (AUC) niso opazili. Majhne spremembe C_{\max} avanafila naj bi imele majhen kliničen pomen.

Porazdelitev

Približno 99 % avanafila se veže na beljakovine v plazmi. Vežava je neodvisna od celokupnih koncentracij zdravilne učinkovine, starosti ter delovanja ledvic in jeter. Avanafil se pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan v obdobju 7 dni ni kopičil v plazmi. Glede na rezultate meritev avanafila v semenčicah zdravih prostovoljcev 45–90 minut po odmerjanju se lahko v semenčicah pojavi manj kot 0,0002 % zaužitega odmerka.

Biotransformacija

Avanafil se izloča predvsem z jetrnima mikrosomskima izoenzimoma CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Koncentraciji glavnih presnovkov v plazmi, M4 oziroma M16, sta približno 23% oziroma 29% koncentracije izhodne spojine. Presnovek M4 je podobno selektiven za fosfodiesterazo kot avanafil, njegova moč zaviranja PDE5 *in vitro* pa je bila 18% moči avanafila. Zato M4 prispeva približno 4% k celotnemu farmakološkemu delovanju. Presnovek M16 ni imel učinka na PDE5.

Izločanje

Pri ljudeh se velika večina avanafila presnavlja. Po peroralni uporabi se avanafil v obliki presnovka pretežno izloči z blatom (približno 63% peroralnega odmerka) ter v manjšem obsegu z urinom (približno 21% peroralnega odmerka).

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) so zabeležili podobno izpostavljenost kot pri mlajših bolnikih (starih od 18–45 let). Podatki o bolnikih, starejših od 70 let, pa so omejeni.

Okvara ledvic

Pri osebah z blago (očistek kreatinina ≥ 50 – < 80 ml/min) in zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 – < 50 ml/min) okvaro ledvic se farmakokinetika enkratnega odmerka 200 mg avanafila ni spremenila. Podatki o bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali končno ledvično odpovedjo, ki so na hemodializi, niso na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) so po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila zabeležili podobno izpostavljenost kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Izpostavljenost 4 ure po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila je bila manjša pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Najvišja koncentracija in največja izpostavljenost sta bili podobni kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so prejele učinkoviti odmerki 100 mg avanafila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah so opazili zmanjšano plodnost in gibljivost semenčic, motnje estrusa in višji odstotek nenormalnih semenčic pri odmerku 1.000 mg/kg/dan, ki je pri poskusnih samcih in samicah povzročil tudi parentalno toksičnost. Pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (pri podganih samcih to pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na nevezano AUC pri odmerku 200 mg) niso opazili učinkov na plodnost ali parametre semenčic. Med 2-letnim zdravljenjem miši in podgan z odmerki do 600 ali 1.000 mg/kg/dan niso opazili z zdravljenjem povezanih sprememb na testisih, prav tako pa jih niso opazili pri psih, ki so 9 mesecev prejemali avanafil pri izpostavljenosti, ki je bila 110-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD).

Pri brejih podganah niso opazili nobenih znakov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m^2 pri osebi z maso 60 kg). Pri maternalno toksičnem odmerku 1.000 mg/kg/dan (približno 49-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m^2), so zabeležili manjšo telesno maso plodov brez znakov teratogenosti. Pri brejih kuncih niso opazili teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 240 mg/kg/dan (približno 23-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m^2). V študiji pri kuncih so opazili maternalno toksičnost pri odmerku 240 mg/kg/dan.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri mladičih stalno opažali zmanjšanje telesne mase pri odmerkih 300 mg/kg/dan in več (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m^2) in kasnejše spolno dozorevanje pri odmerkih 600 mg/kg/dan (približno 29-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m^2).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
fumarna kislina
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
kalcijev karbonat
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/PCTFE/aluminija v škatlah s po 4x1, 8x1 in 12x1 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. junij 2013

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Spedra 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg avanafila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bledo rumene ovalne tablete z vtisnjeno oznako "100" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Zdravilo Spedra je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih moških

Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se ga jemlje po potrebi približno 15 do 30 minut pred spolnim odnosom (glejte poglavje 5.1). Glede na učinkovitost in prenašanje zdravila pri posamezniku se lahko odmerek poveča na največ 200 mg ali zmanjša na 50 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan. Za odziv na zdravljenje je potrebno spolno vzburjenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari ≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Za starejše bolnike, ki so stari 70 let in več, so podatki omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, vendar < 80 ml/min), ki so bili vključeni v študije tretje faze, so opazili zmanjšano učinkovitost v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) je treba zdravljenje začeti z najnižjim učinkovitim odmerkom in prilagoditi odmerjanje glede na toleranco.

Uporaba pri moških s sladkorno boleznijo

Pri moških s sladkorno boleznijo odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Spedra ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo erektilne disfunkcije.

Uporaba pri bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) je kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravljenje s srednje močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno z eritromicinom, amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom), največji priporočeni odmerek avanafila ne sme presežati 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj 48 ur (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Če zdravilo Spedra vzamete s hrano, je začetek delovanja lahko zamaknjen v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorje dušikovega oksida (kot je amil-nitrit) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), z vključno avanafilom, in spodbujevalcev gvanilat-ciklaze kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko potencialno vodi v epizode simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Preden zdravniki predpišejo zdravilo Spedra, naj preučijo morebitno srčno-žilno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi.

Uporaba avanafila je kontraindicirana pri:

- bolnikov, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli srčni infarkt, možgansko kap ali življenjsko nevarno aritmijo;
- bolnikov s hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mmHg) ali hipertenzijo (krvnim tlakom > 170/100 mmHg) med mirovalno fazo;
- bolnikov z nestabilno angino pectoris, angino pectoris, ki se pojavlja med spolnimi odnosi, ali kongestivnim srčnim popuščanjem, ki spada v razred 2 ali višje po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodno izpostavljenostjo zaviralcem PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice.

Bolniki, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred farmakološkim zdravljenjem je treba pregledati anamnezo bolnika in opraviti klinični pregled za potrditev erektilne disfunkcije in ugotovitev možnih vzrokov zanjo.

Kardiovaskularno stanje

Pred začetkom zdravljenja erektilne disfunkcije morajo zdravniki preučiti kardiovaskularno stanje bolnikov, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja tveganja za srce (glejte poglavje 4.3). Avanafil ima vazodilatatorne lastnosti, kar pomeni, da povzroča rahlo in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5), s čimer poveča hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3). Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata, na primer aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce PDE5.

Priapizem

Bolniki, pri katerih se pojavi erekcija, ki traja 4 ure ali več (priapizem), morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko povzroči okvaro tkiv penisa in trajno izgubo potence. Avanafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (na primer ukrivljenostjo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo) in pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (na primer srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Motnje vida

V povezavi z jemanjem drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Bolnika je treba opozoriti, naj v primeru nenadnih motenj vida preneha uporabljati zdravilo Spedra in se takoj posvetuje z zdravnikom (glejte poglavje 4.3).

Vpliv na krvavitve

Študije *in vitro* s človeškimi trombociti kažejo, da zaviralci PDE5 sami nimajo učinka na agregacijo trombocitov, vendar pa v odmerkih, višjih od terapevtskih odmerkov, povečujejo protiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Pri ljudeh naj zaviralci PDE5 niti sami niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne bi vplivali na čas krvavitve.

Podatkov o varnosti uporabe avanafila pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca ni na voljo. Zato se avanafil pri teh bolnikih lahko uporabi šele po natančni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Poslabšanje ali nenadna izguba sluha

Bolnike je treba opozoriti, da morajo prenehati jemati zaviralce PDE5, vključno z avanafilom, in takoj poiskati zdravniško pomoč, če opazijo nenadno poslabšanje ali izgubo sluha. O tovrstnih dogodkih, ki jih lahko spremljata tinitus in omotica, so poročali v časovni povezavi z jemanjem zaviralcev PDE5. Ali so ti dogodki povezani neposredno z uporabo zaviralcev PDE5 ali z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa in avanafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo zaradi aditivnih vazodilatatornih učinkov (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba naslednje:

- pred začetkom uporabe zdravila Spedra mora biti zdravstveno stanje bolnikov, ki jemljejo zaviralce receptorjev alfa, stabilno. Pri bolnikih, ki pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa kažejo znake hemodinamične nestabilnosti, obstaja večje tveganje za simptomatsko hipotenzijo pri sočasni uporabi avanafila;
- pri bolnikih, katerih zdravstveno stanje je pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa stabilno, je zdravljenje z avanafilom treba začeti z najmanjšim odmerkom 50 mg;
- pri bolnikih, ki že jemljejo optimalni odmerek zdravila Spedra, je treba zdravljenje z zaviralci receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Postopno povečanje odmerka zaviralcev receptorjev alfa lahko ob sočasnem jemanju avanafila vpliva na nadaljnje znižanje krvnega tlaka;

- na varnost sočasne uporabe avanafila in zaviralcev receptorjev alfa lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, vključno z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4, kot sta ketokonazol ali ritonavir, je kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba drugih zdraviljenj erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost zdravila Spedra v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista bili preučeni. Bolnike je treba opozoriti, naj ne jemljejo zdravila Spedra v takih kombinacijah.

Sočasna uporaba alkohola

Uživanje alkohola v kombinaciji z avanafilom lahko poveča možnosti za simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba opozoriti, da lahko sočasna uporaba avanafila in alkohola poveča verjetnost za pojav hipotenzije, omotice ali sinkope. Zdravniki naj bolnikom svetujejo tudi, kako ravnati v primeru simptomov posturalne hipotenzije.

Skupine bolnikov, ki jih niso preučevali

Avanafila niso preučevali pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, ki je posledica poškodbe hrbtenjače ali drugih nevroloških motenj, ter pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial za farmakodinamične interakcije z avanafilom

Nitrati

Avanafil je pri zdravih posameznikih povečal hipotenzivni učinek nitratov v primerjavi s placebom. Domnevno naj bi bila to posledica sestavljenega učinka nitratov in avanafila na pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je uporaba avanafila pri bolnikih, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorja dušikovega oksida (kot je amil-nitrit), kontraindicirana. Pri bolniku, ki je vzel avanafil v zadnjih 12 urah in pri katerem je iz zdravstvenih razlogov v življenjsko nevarni situaciji nujna uporaba nitrata, obstaja večje tveganje za znaten in potencialno nevaren padec krvnega tlaka. V opisanih okoliščinah se lahko nitrate uporabi izključno pod strogim zdravniškim nadzorom, ki vključuje ustrezno spremljanje hemodinamskih sprememb (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki znižujejo sistemski krvni tlak

Ker avanafil deluje kot vazodilatator, lahko zniža sistemski krvni tlak. Pri sočasni uporabi zdravila Spedra z drugim zdravilom, ki znižuje sistemski krvni tlak, lahko aditivni učinki povzročijo simptomatsko hipotenzijo (npr. omotico, vrtoglavico, izgubo zavesti ali skorajšnjo izgubo zavesti). V kliničnih preskušanjih III. faze niso zabeležili nobenih primerov „hipotenzije“, so pa poročali o občasnih epizodah „omotice“ (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih III. faze so zabeležili eno epizodo „izgube zavesti“ pri jemanju placeba in eno epizodo pri jemanju 100 mg avanafila.

Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata (npr. aortno stenozo ali idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo) in bolniki s hudo okvaro avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka so lahko še posebej občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za avanafil (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci receptorjev alfa

Hemodinamske interakcije z doksazosinom in tamsulozinom so preučevali pri zdravih osebah v navzkrižnem preskušanju z dvema obdobjema. Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke doksazosina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoje oziroma leže izmerjenega sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebu 2,5 mmHg oziroma 6,0 mmHg. Pri skupno 7 od 24 posameznikov so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke tamsulozina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoji oziroma leže izmerjenega sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebo 3,6 mmHg oziroma 3,1 mmHg, pri skupno 5 od 24 posameznikov pa so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi, ki niso zaviralci receptorjev alfa

Izvedena je bila klinična študija za oceno učinka avanafila na povečanje učinkov nekaterih antihipertenzivnih zdravil (amlodipina in enalapril) na zniževanje krvnega tlaka. Rezultati so pokazali, da je bilo v primerjavi s placebom povprečno največje znižanje krvnega tlaka leže ob sočasni uporabi avanafila 2/3 mmHg pri enalaprilu in 1/-1 mmHg pri amlodipinu. Statistično pomembno spremembo največjega znižanja diastoličnega krvnega tlaka leže glede na izhodišče so opazili samo pri uporabi enalapril in avanafila, vrednosti pa so se vrstile na izhodiščne 4 ure po odmerku avanafila. V obeh kohortah so pri eni osebi zabeležili znižanje krvnega tlaka brez simptomov hipotenzije, ki je trajalo 1 uro. Avanafil ni vplival na farmakokinetiko amlodipina, je pa amlodipin povečal največjo oziroma skupno izpostavljenost avanafilu za 28 % oziroma 60 % (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola in avanafila lahko poveča tveganje za simptomatsko hipotenzijo. V trismerni navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom, v katero so bile vključene zdrave osebe, je bilo povprečno največje znižanje diastoličnega krvnega tlaka znatno večje po uporabi avanafila v kombinaciji z alkoholom kot po uporabi samo avanafila (3,2 mmHg) ali samo alkohola (5,0 mmHg) (glejte poglavje 4.4).

Druga zdravila za erektilno disfunkcijo

Varnost in učinkovitost avanafila v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo nista bili preučeni (glejte poglavje 4.4).

Učinki drugih zdravil na avanafil

Avanafil je substrat CYP3A4, ki se s CYP3A4 tudi pretežno presnavlja. Študije so pokazale, da lahko zdravila, ki zavirajo CYP3A4, povečajo izpostavljenost avanafilu (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dan), selektivni in zelo močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in izpostavljenost (AUC) po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za 3-krat oziroma 14-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Ritonavir (600 mg dvakrat na dan), zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 13-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Pri drugih močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. itraconazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, sakvinavirju, nelfinavirju, indinavirju, atazanavirju in telitromicinu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato je sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Eritromicin (500 mg dvakrat na dan), srednje močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 3-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 8 ur. Pri drugih srednje močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. amprenavirju, aprepiantantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavirju in verapamilu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato se pri bolnikih, ki sočasno jemljejo srednje močne zaviralce CYP3A4, ne sme preseči največjega priporočenega odmerka avanafila 100 mg enkrat na 48 ur (glejte poglavje 4.2).

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja niso preučevali, obstaja verjetnost, da bi tudi drugi zaviralci CYP3A4, med drugim grenivkin sok, povečali izpostavljenost avanafilu. Bolnike je treba opozoriti, naj se 24 ur pred jemanjem avanafila izogibajo uživanju grenivkinega soka.

Substrat CYP3A4

Amlodipin (5 mg na dan) je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 28 % oziroma 60 %. Omenjene spremembe izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne. Enkratni odmerek avanafila ni vplival na ravni amlodipina v plazmi.

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja avanafila z rivaroksabanom in apiksabanom (oba sta substrata CYP3A4) niso proučevali, medsebojnega delovanja med temi zdravili ni pričakovati.

Induktorji citokroma P450

Možnega vpliva induktorjev CYP, zlasti induktorjev izoencima CYP3A4 (npr. bosentana, karbamazepina, efavirenza, fenobarbitala in rifampicina) na farmakokinetiko in učinkovitost avanafila niso preučevali. Sočasna uporaba avanafila in induktorjev CYP ni priporočljiva, saj bi lahko zmanjšala učinkovitost avanafila.

Učinki avanafila na druga zdravila

Zaviranje citokroma P450

V študijah *in vitro* na mikrosomih človeških jeter je avanafil pokazal, da obstaja zanemarljiva možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP1A1/2, 2A6, 2B6 in 2E1. Presnovki avanafila (M4, M16 in M27) so prav tako minimalno zavirali izoencime CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Glede na te podatke ni pričakovati, da bi imel avanafil bistven učinek na druga zdravila, ki se presnavljajo s temi encimi.

Ker so podatki, pridobljeni *in vitro*, pokazali, da obstaja možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 in 3A4, nadaljnje klinične študije z uporabo omeprazola, rosiglitazona in dezipramina niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9 in 2D6.

Indukcija citokroma P450

Morebitna indukcija izoencimov CYP1A2, 2B6 in 3A4 zaradi avanafila, ki so jo preučevali na primarnih človeških hepatocitih *in vitro*, ni pokazala nobenega možnega medsebojnega delovanja pri klinično pomembnih koncentracijah.

Prenašalci

Rezultati *in vitro* so pokazali, da ima avanafil nizek potencial za delovanje kot substrat P-glikoproteina in zaviralec P-glikoproteina z digoksinom kot substrat pri koncentracijah, nižjih od izračunanih koncentracij v črevesju. Vpliv avanafila na prenos drugih zdravil, pri katerem sodeluje P-glikoprotein, ni znan.

Na podlagi *in vitro* podatkov bi lahko avanafil, v klinično pomembnih koncentracijah, bil inhibitor BCRP.

V klinično pomembnih koncentracijah avanafil ni inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 in BSEP.

Vpliv avanafila na druge prenašalce ni znan.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri uporabi zaviralcev PDE5 v kombinaciji z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat poveča hipotenziven učinek zaviralcev PDE5. Ni bilo dokazov, da ima kombinacija koristni kliničen učinek v preučevani populaciji. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, z vključno avanafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Spedra ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Podatkov o uporabi avanafila pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo na posredne ali neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatkov o uporabi avanafila med dojenjem ni.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfolologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

V klinični študiji na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo dnevna uporaba avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov ni bila povezana z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali morfolologijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spedra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so v kliničnih študijah poročali o omotičah in spremembah vida, morajo bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako zdravilo Spedra vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Spedra temelji na podatkih 2.566 posameznikov, ki so bili izpostavljeni avanafilu med programom kliničnega razvoja zdravila. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so bili glavobol, zardevanje, zamašen nos in sinusi ter bolečine v hrbtu. Splošni neželeni dogodki in neželeni učinki so bili pogostejši pri posameznikih z indeksom telesne mase (ITM) < 25 (posameznikih z normalnim ITM).

V dolgoročni klinični študiji je odstotek bolnikov, pri katerih so se pojavile neželeni učinki, upadal s podaljševanjem časa izpostavljenosti zdravilu.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, razvrščeni glede na navedbo pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			gripa nazofaringitis
Bolezni imunskega sistema			sezonska alergija
Presnovne in prehranske motnje			protin
Psihiatrične motnje			nespečnost prezgodnja ejakulacija neprimerni afekt
Bolezni živčevja	glavobol	omotica somnia sinusni glavobol	psihomotorna hiperaktivnost

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Očesne bolezni		zamegljen vid	
Srčne bolezni		palpitacije	angina pectoris tahikardija
Žilne bolezni	zardevanje	vročinski oblivi	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zamašen nos	zamašeni sinusi dispneja ob naporu	rinoreja zamašenost zgornjih dihal epistaksa
Bolezni prebavil		dispepsija navzea bruhanje neprijeten občutek v želodcu	suha usta gastritis bolečine v spodnjem delu trebuha driska
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu zategnjenost mišic	bolečine v ledvenem predelu mialgija mišični krči
Bolezni sečil			polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk			motnje penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	astenija bolečine v prsih gripi podobna bolezen periferni edem
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov nenormalen elektrokardiogram povišan srčni utrip	povišan krvni tlak prisotnost krvi v urinu šum na srcu zvišanje za prostato specifičnega antigena povišana telesna masa povišane ravni bilirubina v krvi povišane ravni kreatinina v krvi povišana telesna temperatura

Opis nekaterih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi drugih zaviralcev PDE5
V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION)

in nenadne izgube sluha. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali (glejte poglavje 4.4).

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov priapizma. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali.

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov hematurije, hematospermije in krvavitve iz penisa.

V obdobju trženju zdravila so pri uporabi skupaj z drugimi zaviralci PDE5 poročali o hipotenziji, med kliničnimi študijami z avanafilom pa so poročali o omotici, tj. simptomu, ki ga pogosto povzroča nizek krvni tlak (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravim osebam so dajali do 800 mg avanafila v enkratnem odmerku, bolnikom pa do 300 mg v večkratnih dnevni odmerkih. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri manjših odmerkih, vendar so bili pogostejši in izrazitejši.

V primeru prevelikega odmerjanja so potrebni ustrezni standardni podporni ukrepi. Hemodializa naj ne bi pospešila izločanja, saj se avanafil močno veže na beljakovine v plazmi in se ne izloča z urinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Oznaka ATC: G04BE10.

Mehanizem delovanja

Avanafil je zelo selektiven in močan reverzibilni zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5. Ko spolno vzburjenje sproži lokalno sproščanje dušikovega oksida, se zaradi zaviralnih učinkov avanafila na PDE5 povišajo ravni cGMP v kavernožnem tkivu penisa. To povzroči sprostitve gladkih mišic in omogoči dotok krvi v tkiva penisa, čemur sledi erekcija. Avanafil nima nobenega učinka brez spolne stimulacije.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je avanafil zelo selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze (> 100-krat za PDE6; > 1.000-krat za PDE4, PDE8 in PDE10; > 5.000-krat za PDE2 in PDE7; > 10.000-krat za PDE1, PDE3, PDE9 in PDE11). Avanafil je > 100-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, ki ga najdemo v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Dejstvo, da je približno 20.000-krat bolj selektiven za PDE5 kot za PDE3, tj. encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah, je pomembno, ker PDE3 pomaga uravnati krčenje srca.

V študiji s pletizmografijo penisa (RigiScan) je 200-mg odmerek avanafila pri nekaterih moških že 20 minut po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan), poleg tega pa je bil celokupni odziv moških na avanafil v 20–40-minutnem časovnem intervalu v primerjavi s placebom statistično pomemben.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih so ocenjevali učinek avanafila na zmožnost moških z erektilno disfunkcijo (ED), da dosežejo in ohranijo erekcijo, ki zadostuje za zadovoljiv spolni odnos. Avanafil so preučevali v 3 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah z vzporednima skupinama, ki so trajale do 3 mesece in so vključevale splošno populacijo moških z ED, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 in ED ter bolnikih z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev. V četrti študiji so preučevali nastop delovanja avanafila v odmerkih 100 in 200 mg. Spremljali so delež uspešnih poskusov zadovoljivo zaključenega spolnega odnosa pri posamezniku. Avanafil je prejelo skupno 1.774 bolnikov, ki so ga jemali v odmerkih po 50 mg (ena študija) oziroma 100 mg in 200 mg (štiri študije). Bolniki so morali vzeti 1 odmerek zdravila približno 30 minut pred začetkom spolnega odnosa. V četrti študiji so bolnike spodbujali k poskusu spolnega odnosa v približno 15 minutah po zaužitju odmerka, z namenom oceniti nastop erekto-genega učinka avanafila, zaužitega po potrebi v odmerku 100 in 200 mg.

Podskupina bolnikov je bila vključena tudi v odprto podaljšano študijo, v kateri je 493 bolnikov prejelo avanafil najmanj 6 mesecev, 153 bolnikov pa najmanj 12 mesecev. Bolniki so na začetku jemali avanafil v odmerku 100 mg, nato pa so lahko glede na svoj odziv na zdravljenje kadarkoli med preskušanjem zahtevali povečanje odmerka na 200 mg ali zmanjšanje na 50 mg.

V vseh preskušanjih so pri vseh treh odmerkih avanafila opazili statistično pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom po vseh primarnih merilih učinkovitosti. Razlike so ostale enake tudi med dolgoročnim zdravljenjem (kot v študijah splošne populacije moških z ED, bolnikov s sladkorno boleznijo z ED, bolnikov z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev in v poskusno odprtem podaljšanem preskušanju).

Pri splošni populaciji moških z ED je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 47%, 58% oziroma 59% v skupinah, ki so prejemale 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebu pa je bila stopnja približno 28%.

Pri moških bodisi s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 34% oziroma 40% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebu pa je bila stopnja približno 21%.

Pri moških z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev, je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 23% oziroma 26% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebu pa je bila stopnja približno 9%.

V študiji "In the Time to onset" je avanafil izkazal statistično pomembno izboljšanje primarne spremenljivke za učinkovitost (povprečno število poskusov uspešnih spolnih odnosov (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v času po odmerjanju) v primerjavi s placebom, kjer je bilo 24,71% uspešnih spolnih odnosov z odmerkom 100 mg in 28,18% z odmerkom 200 mg po približno 15 minutah po odmerku, medtem ko je s placebom izboljšanje 13,8%.

V vseh ključnih preskušanjih avanafila je bil odstotek poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, pri vseh odmerkih avanafila znatno višji kot pri placebu v vseh preučevanih časovnih intervalih po odmerjanju.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spedra za vse podskupine pediatrične populacije z erektilno disfunkcijo (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Avanafil se po peroralni uporabi hitro absorbira, pri čemer je T_{max} od 30 do 45 minut. Njegova farmakokinetika je sorazmerna odmerku v priporočenem razponu. Izloča se predvsem s presnovo v jetrih (večinoma s CYP3A4). Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola in

ritonavirja) lahko povzroči večjo izpostavljenost avanafilu v plazmi (glejte poglavje 4.5). Končni razpolovni čas avanafila je približno 6–17 ur.

Absorpcija

Avanafil se hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi doseže 30 do 45 minut po peroralni uporabi na tešče. Če se ga zaužije ob zelo mastnem obroku, se stopnja absorpcije zmanjša, pri čemer je povprečna zakasnitev T_{\max} 1,25 ure, povprečno znižanje C_{\max} pa 39% (200 mg). Vpliva na stopnjo izpostavljenosti (AUC) niso opazili. Majhne spremembe C_{\max} avanafila naj bi imele majhen kliničen pomen.

Porazdelitev

Približno 99% avanafila se veže na beljakovine v plazmi. Vežava je neodvisna od celokupnih koncentracij zdravilne učinkovine, starosti ter delovanja ledvic in jeter. Avanafil se pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan v obdobju 7 dni ni kopičil v plazmi. Glede na rezultate meritev avanafila v semenčicah zdravih prostovoljcev 45–90 minut po odmerjanju se lahko v semenčicah pojavi manj kot 0,0002% zaužitega odmerka.

Biotransformacija

Avanafil se izloča predvsem z jetrnima mikrosomskima izoencimoma CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Koncentraciji glavnih presnovkov v plazmi, M4 oziroma M16, sta približno 23% oziroma 29% koncentracije izhodne spojine. Presnovek M4 je podobno selektiven za fosfodiesterazo kot avanafil, njegova moč zaviranja PDE5 *in vitro* pa je bila 18% moči avanafila. Zato M4 prispeva približno 4% k celotnemu farmakološkemu delovanju. Presnovek M16 ni imel učinka na PDE5.

Izločanje

Pri ljudeh se velika večina avanafila presnavlja. Po peroralni uporabi se avanafil v obliki presnovka pretežno izloči z blatom (približno 63% peroralnega odmerka) ter v manjšem obsegu z urinom (približno 21% peroralnega odmerka).

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) so zabeležili podobno izpostavljenost kot pri mlajših bolnikih (starih od 18–45 let). Podatki o bolnikih, starejših od 70 let, pa so omejeni.

Okvara ledvic

Pri osebah z blago (očistek kreatinina ≥ 50 – < 80 ml/min) in zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 – < 50 ml/min) okvaro ledvic se farmakokinetika enkratnega odmerka 200 mg avanafila ni spremenila. Podatki o bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali končno ledvično odpovedjo, ki so na hemodializi, niso na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) so po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila zabeležili podobno izpostavljenost kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Izpostavljenost 4 ure po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila je bila manjša pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Najvišja koncentracija in največja izpostavljenost sta bili podobni kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so prejele učinkoviti odmerki 100 mg avanafila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah so opazili zmanjšano plodnost in giblivosť semenčic, motnje estrusa in višji odstotek nenormalnih semenčic pri odmerku 1.000 mg/kg/dan, ki je pri poskusnih samcih in samicah povzročil tudi parentalno toksičnost. Pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (pri podganih samcih to pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na nevezano AUC pri odmerku 200 mg) niso opazili učinkov na plodnost ali parametre semenčic. Med 2-letnim zdravljenjem miši in podgan z odmerki do 600 ali 1.000 mg/kg/dan niso opazili z zdravljenjem povezanih sprememb na testisih, prav tako pa jih niso opazili pri psih, ki so 9 mesecev prejemali avanafil pri izpostavljenosti, ki je bila 110-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD).

Pri brejih podganah niso opazili nobenih znakov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m² pri osebi z maso 60 kg). Pri maternalno toksičnem odmerku 1.000 mg/kg/dan (približno 49-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²), so zabeležili manjšo telesno maso plodov brez znakov teratogenosti. Pri brejih kuncih niso opazili teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 240 mg/kg/dan (približno 23-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²). V študiji pri kuncih so opazili maternalno toksičnost pri odmerku 240 mg/kg/dan.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri mladičih stalno opažali zmanjšanje telesne mase pri odmerkih 300 mg/kg/dan in več (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²) in kasnejše spolno dozorevanje pri odmerkih 600 mg/kg/dan (približno 29-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
fumarna kislina
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
kalcijev karbonat
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/PCTFE/aluminija v škatlah s po 2x1, 4x1, 8x1 in 12x1 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/004-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. junij 2013

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Spedra 200 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 200 mg avanafila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bledo rumene ovalne tablete z vtisnjeno oznako "200" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Zdravilo Spedra je učinkovito le ob spolnem vzburjenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporaba pri odraslih moških

Priporočeni odmerek je 100 mg, ki se ga jemlje po potrebi približno 15 do 30 minut pred spolnim odnosom (glejte poglavje 5.1). Glede na učinkovitost in prenašanje zdravila pri posamezniku se lahko odmerek poveča na največ 200 mg ali zmanjša na 50 mg. Največja priporočena pogostnost odmerjanja je enkrat na dan. Za odziv na zdravljenje je potrebno spolno vzburjenje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (stari ≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati. Za starejše bolnike, ki so stari 70 let in več, so podatki omejeni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 ml/min, vendar < 80 ml/min), ki so bili vključeni v študije tretje faze, so opazili zmanjšano učinkovitost v primerjavi z bolniki z normalno ledvično funkcijo.

Okvara jeter

Zdravilo Spedra je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughu) je treba zdravljenje začeti z najnižjim učinkovitim odmerkom in prilagoditi odmerjanje glede na toleranco.

Uporaba pri moških s sladkorno boleznijo

Pri moških s sladkorno boleznijo odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Zdravilo Spedra ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo erektilne disfunkcije.

Uporaba pri bolnikih, ki uporabljajo druga zdravila

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) je kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravljenje s srednje močnimi zaviralci CYP3A4 (vključno z eritromicinom, amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom), največji priporočeni odmerek avanafila ne sme presežati 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj 48 ur (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Če zdravilo Spedra vzamete s hrano, je začetek delovanja lahko zamaknjen v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorje dušikovega oksida (kot je amil-nitrit) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), z vključno avanafilom, in spodbujevalcev gvanilat-ciklaze kot je riociguat, je kontraindicirana, saj lahko potencialno vodi v epizode simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Preden zdravniki predpišejo zdravilo Spedra, naj preučijo morebitno srčno-žilno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi.

Uporaba avanafila je kontraindicirana pri:

- bolnikih, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli srčni infarkt, možgansko kap ali življenjsko nevarno aritmijo;
- bolnikih s hipotenzijo (krvnim tlakom < 90/50 mmHg) ali hipertenzijo (krvnim tlakom > 170/100 mmHg) med mirovalno fazo;
- bolnikih z nestabilno angino pectoris, angino pectoris, ki se pojavlja med spolnimi odnosi, ali kongestivnim srčnim popuščanjem, ki spada v razred 2 ali višje po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C).

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodno izpostavljenostjo PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z znanimi dednimi degenerativnimi boleznimi mrežnice.

Bolniki, ki uporabljajo močne zaviralce CYP3A4 (vključno s ketokonazolom, ritonavirjem, atazanavirjem, klaritromicinom, indinavirjem, itrakonazolom, nefazodonom, nelfinavirjem, sakvinavirjem in telitromicinom) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred farmakološkim zdravljenjem je treba pregledati anamnezo bolnika in opraviti klinični pregled za potrditev erektilne disfunkcije in ugotovitev možnih vzrokov zanjo.

Kardiovaskularno stanje

Pred začetkom zdravljenja erektilne disfunkcije morajo zdravniki preučiti kardiovaskularno stanje bolnikov, saj je s spolno dejavnostjo povezana določena stopnja tveganja za srce (glejte poglavje 4.3). Avanafil ima vazodilatatorne lastnosti, kar pomeni, da povzroča rahlo in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.5), s čimer poveča hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3). Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata, na primer aortno stenozo in idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo, so lahko občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za zaviralce PDE5.

Priapizem

Bolniki, pri katerih se pojavi erekcija, ki traja 4 ure ali več (priapizem), morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Če se priapizem ne zdravi takoj, lahko povzroči okvaro tkiv penisa in trajno izgubo potence. Avanafil je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (na primer ukrivljenostjo, kavernožno fibrozo ali Peyroniejevo boleznijo) in pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (na primer srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Motnje vida

V povezavi z jemanjem drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Bolnika je treba opozoriti, naj v primeru nenadnih motenj vida preneha uporabljati zdravilo Spedra in se takoj posvetuje z zdravnikom (glejte poglavje 4.3).

Vpliv na krvavitve

Študije *in vitro* s človeškimi trombociti kažejo, da zaviralci PDE5 sami nimajo učinka na agregacijo trombocitov, vendar pa v odmerkih, višjih od terapevtskih odmerkov, povečujejo protiagregacijski učinek natrijevega nitroprusida kot donorja dušikovega oksida. Pri ljudeh naj zaviralci PDE5 niti sami niti v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ne bi vplivali na čas krvavitve.

Podatkov o varnosti uporabe avanafila pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca ni na voljo. Zato se avanafil pri teh bolnikih lahko uporabi šele po natančni oceni razmerja med tveganji in koristmi.

Poslabšanje ali nenadna izguba sluha

Bolnike je treba opozoriti, da morajo prenehati jemati zaviralce PDE5, vključno z avanafilom, in takoj poiskati zdravniško pomoč, če opazijo nenadno poslabšanje ali izgubo sluha. O tovrstnih dogodkih, ki jih lahko spremljata tinitus in omotica, so poročali v časovni povezavi z jemanjem zaviralcev PDE5. Ali so ti dogodki povezani neposredno z uporabo zaviralcev PDE5 ali z drugimi dejavniki, ni mogoče ugotoviti.

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa

Sočasna uporaba zaviralcev receptorjev alfa in avanafila lahko pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo zaradi aditivnih vazodilatatornih učinkov (glejte poglavje 4.5). Upoštevati je treba naslednje:

- pred začetkom uporabe zdravila Spedra mora biti zdravstveno stanje bolnikov, ki jemljejo zaviralce receptorjev alfa, stabilno. Pri bolnikih, ki pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa kažejo znake hemodinamične nestabilnosti, obstaja večje tveganje za simptomatsko hipotenzijo pri sočasni uporabi avanafila;
- pri bolnikih, katerih zdravstveno stanje je pri zdravljenju z zaviralci receptorjev alfa stabilno, je zdravljenje z avanafilom treba začeti z najmanjšim odmerkom 50 mg;
- pri bolnikih, ki že jemljejo optimalni odmerek zdravila Spedra, je treba zdravljenje z zaviralci receptorjev alfa začeti z najmanjšim odmerkom. Postopno povečanje odmerka zaviralcev receptorjev alfa lahko ob sočasnem jemanju avanafila vpliva na nadaljnje znižanje krvnega tlaka;

- na varnost sočasne uporabe avanafila in zaviralcev receptorjev alfa lahko vplivajo tudi drugi dejavniki, vključno z zmanjšanim intravaskularnim volumnom in drugimi antihipertenzivnimi zdravili.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A4

Sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4, kot sta ketokonazol ali ritonavir, je kontraindicirana (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba drugih zdraviljenj erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitost zdravila Spedra v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije nista bili preučeni. Bolnike je treba opozoriti, naj ne jemljejo zdravila Spedra v takih kombinacijah.

Sočasna uporaba alkohola

Uživanje alkohola v kombinaciji z avanafilom lahko poveča možnosti za simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Bolnike je treba opozoriti, da lahko sočasna uporaba avanafila in alkohola poveča verjetnost za pojav hipotenzije, omotice ali sinkope. Zdravniki naj bolnikom svetujejo tudi, kako ravnati v primeru simptomov posturalne hipotenzije.

Skupine bolnikov, ki jih niso preučevali

Avanafila niso preučevali pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, ki je posledica poškodbe hrbtenjače ali drugih nevroloških motenj, ter pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial za farmakodinamične interakcije z avanafilom

Nitrati

Avanafil je pri zdravih posameznikih povečal hipotenzivni učinek nitratov v primerjavi s placebom. Domnevno naj bi bila to posledica sestavljenega učinka nitratov in avanafila na pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je uporaba avanafila pri bolnikih, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata ali donorja dušikovega oksida (kot je amil-nitrit), kontraindicirana. Pri bolniku, ki je vzel avanafil v zadnjih 12 urah in pri katerem je iz zdravstvenih razlogov v življenjsko nevarni situaciji nujna uporaba nitrata, obstaja večje tveganje za znaten in potencialno nevaren padec krvnega tlaka. V opisanih okoliščinah se lahko nitrate uporabi izključno pod strogim zdravniškim nadzorom, ki vključuje ustrezno spremljanje hemodinamskih sprememb (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki znižujejo sistemski krvni tlak

Ker avanafil deluje kot vazodilatator, lahko zniža sistemski krvni tlak. Pri sočasni uporabi zdravila Spedra z drugim zdravilom, ki znižuje sistemski krvni tlak, lahko aditivni učinki povzročijo simptomatsko hipotenzijo (npr. omotico, vrtoglavico, izgubo zavesti ali skorajšnjo izgubo zavesti). V kliničnih preskušanjih III. faze niso zabeležili nobenih primerov „hipotenzije“, so pa poročali o občasnih epizodah „omotice“ (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih III. faze so zabeležili eno epizodo „izgube zavesti“ pri jemanju placeba in eno epizodo pri jemanju 100 mg avanafila.

Bolniki z obstrukcijo iztočnega trakta levega prekata (npr. aortno stenozo ali idiopatsko hipertrofično subaortno stenozo) in bolniki s hudo okvaro avtonomnega uravnavanja krvnega tlaka so lahko še posebej občutljivi za delovanje vazodilatatorjev, tudi za avanafil (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci receptorjev alfa

Hemodinamske interakcije z doksazosinom in tamsulozinom so preučevali pri zdravih osebah v navzkrižnem preskušanju z dvema obdobjema. Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke doksazosina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoje oziroma leže izmerjenega sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebu 2,5 mmHg oziroma 6,0 mmHg. Pri skupno 7 od 24 posameznikov so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so prejeli stalne odmerke tamsulozina, je bilo po uporabi avanafila povprečno največje znižanje stoji oziroma leže izmerjenega sistoličnega krvnega tlaka z odšteto spremembo pri placebo 3,6 mmHg oziroma 3,1 mmHg, pri skupno 5 od 24 posameznikov pa so po uporabi avanafila zabeležili vrednosti ali znižanja glede na izhodišče, ki bi lahko bila klinično pomembna (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi, ki niso zaviralci receptorjev alfa

Izvedena je bila klinična študija za oceno učinka avanafila na povečanje učinkov nekaterih antihipertenzivnih zdravil (amlodipina in enalapрила) na zniževanje krvnega tlaka. Rezultati so pokazali, da je bilo v primerjavi s placebom povprečno največje znižanje krvnega tlaka leže ob sočasni uporabi avanafila 2/3 mmHg pri enalaprilu in 1/-1 mmHg pri amlodipinu. Statistično pomembno spremembo največjega znižanja diastoličnega krvnega tlaka leže glede na izhodišče so opazili samo pri uporabi enalapрила in avanafila, vrednosti pa so se vrstile na izhodiščne 4 ure po odmerku avanafila. V obeh kohortah so pri eni osebi zabeležili znižanje krvnega tlaka brez simptomov hipotenzije, ki je trajalo 1 uro. Avanafil ni vplival na farmakokinetiko amlodipina, je pa amlodipin povečal največjo oziroma skupno izpostavljenost avanafilu za 28% oziroma 60% (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Sočasno uživanje alkohola in avanafila lahko poveča tveganje za simptomatsko hipotenzijo. V trismerni navzkrižni študiji z enkratnim odmerkom, v katero so bile vključene zdrave osebe, je bilo povprečno največje znižanje diastoličnega krvnega tlaka znatno večje po uporabi avanafila v kombinaciji z alkoholom kot po uporabi samo avanafila (3,2 mmHg) ali samo alkohola (5,0 mmHg) (glejte poglavje 4.4).

Druga zdravila za erektilno disfunkcijo

Varnost in učinkovitost avanafila v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo nista bili preučeni (glejte poglavje 4.4).

Učinki drugih zdravil na avanafil

Avanafil je substrat CYP3A4, ki se s CYP3A4 tudi pretežno presnavlja. Študije so pokazale, da lahko zdravila, ki zavirajo CYP3A4, povečajo izpostavljenost avanafilu (glejte poglavje 4.2).

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dan), selektivni in zelo močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in izpostavljenost (AUC) po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za 3-krat oziroma 14-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Ritonavir (600 mg dvakrat na dan), zelo močan zaviralec CYP3A4, ki zavira tudi CYP2C9, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 50 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 13-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 9 ur. Pri drugih močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. itrakonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, nefazodonu, sakvinavirju, nelfinavirju, indinavirju, atazanavirju in telitromicinu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato je sočasna uporaba avanafila z močnimi zaviralci CYP3A4 kontraindicirana (glejte poglavje 4.2, 4.3 in 4.4).

Eritromicin (500 mg dvakrat na dan), srednje močan zaviralec CYP3A4, je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 2-krat oziroma 3-krat ter podaljšal razpolovni čas avanafila na približno 8 ur. Pri drugih srednje močnih zaviralcih CYP3A4 (npr. amprenavirju, aprepiantantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavirju in verapamilu) je mogoče pričakovati podoben učinek. Zato se pri bolnikih, ki sočasno jemljejo srednje močne zaviralce CYP3A4, ne sme preseči največjega priporočenega odmerka avanafila 100 mg enkrat na 48 ur (glejte poglavje 4.2).

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja niso preučevali, obstaja verjetnost, da bi tudi drugi zaviralci CYP3A4, med drugim grenivkin sok, povečali izpostavljenost avanafilu. Bolnike je treba opozoriti, naj se 24 ur pred jemanjem avanafila izogibajo uživanju grenivkinega soka.

Substrat CYP3A4

Amlodipin (5 mg na dan) je povečal C_{max} in AUC po enkratnem odmerku 200 mg avanafila za približno 28% oziroma 60%. Omenjene spremembe izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne. Enkratni odmerek avanafila ni vplival na ravni amlodipina v plazmi.

Čeprav specifičnega medsebojnega delovanja avanafila z rivaroksabanom in apiksabanom (oba sta substrata CYP3A4) niso proučevali, medsebojnega delovanja med temi zdravili ni pričakovati.

Induktorji citokroma P450

Možnega vpliva induktorjev CYP, zlasti induktorjev izoencima CYP3A4 (npr. bosentana, karbamazepina, efavirenza, fenobarbitala in rifampicina) na farmakokinetiko in učinkovitost avanafila niso preučevali. Sočasna uporaba avanafila in induktorjev CYP ni priporočljiva, saj bi lahko zmanjšala učinkovitost avanafila.

Učinki avanafila na druga zdravila

Zaviranje citokroma P450

V študijah *in vitro* na mikrosomih človeških jeter je avanafil pokazal, da obstaja zanemarljiva možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP1A1/2, 2A6, 2B6 in 2E1. Presnovki avanafila (M4, M16 in M27) so prav tako minimalno zavirali izoencime CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4. Glede na te podatke ni pričakovati, da bi imel avanafil bistven učinek na druga zdravila, ki se presnavljajo s temi encimi.

Ker so podatki, pridobljeni *in vitro*, pokazali, da obstaja možnost medsebojnega delovanja avanafila z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 in 3A4, nadaljnje klinične študije z uporabo omeprazola, rosiglitazona in dezipramina niso pokazale klinično pomembnih medsebojnih delovanj z izoencimi CYP 2C19, 2C8/9 in 2D6.

Indukcija citokroma P450

Morebitna indukcija izoencimov CYP1A2, 2B6 in 3A4 zaradi avanafila, ki so jo preučevali na primarnih človeških hepatocitih *in vitro*, ni pokazala nobenega možnega medsebojnega delovanja pri klinično pomembnih koncentracijah.

Prenašalci

Rezultati *in vitro* so pokazali, da ima avanafil nizek potencial za delovanje kot substrat P-glikoproteina in zaviralec P-glikoproteina z digoksinom kot substrat pri koncentracijah, nižjih od izračunanih koncentracij v črevesju. Vpliv avanafila na prenos drugih zdravil, pri katerem sodeluje P-glikoprotein, ni znan.

Na podlagi *in vitro* podatkov bi lahko avanafil, v klinično pomembnih koncentracijah, bil inhibitor BCRP.

V klinično pomembnih koncentracijah avanafil ni inhibitor OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 in BSEP.

Vpliv avanafila na druge prenašalce ni znan.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na znižanje sistemskega krvnega tlaka pri uporabi zaviralcev PDE5 v kombinaciji z riociguatom. V kliničnih študijah se je pokazalo, da riociguat poveča hipotenziven učinek zaviralcev PDE5. Ni bilo dokazov, da ima kombinacija koristni kliničen učinek v preučevani populaciji. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, z vključno avanafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Spedra ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Podatkov o uporabi avanafila pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo na posredne ali neposredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Podatkov o uporabi avanafila med dojenjem ni.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

V klinični študiji na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo dnevna uporaba avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov ni bila povezana z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali morfologijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spedra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so v kliničnih študijah poročali o omotičah in spremembah vida, morajo bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev vedeti, kako zdravilo Spedra vpliva nanje.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila Spedra temelji na podatkih 2.566 posameznikov, ki so bili izpostavljeni avanafilu med programom kliničnega razvoja zdravila. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah, so bili glavobol, zardevanje, zamašen nos in sinusi ter bolečine v hrbtu. Splošni neželeni dogodki in neželeni učinki so bili pogostejši pri posameznikih z indeksom telesne mase (ITM) < 25 (posameznikih z normalnim ITM).

V dolgoročni klinični študiji je odstotek bolnikov, pri katerih so se pojavile neželeni učinki, upadal s podaljševanjem časa izpostavljenosti zdravilu.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

V spodnji tabeli so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, razvrščeni glede na navedbo pogostnosti po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni			gripa nazofaringitis
Bolezni imunskega sistema			sezonska alergija
Presnovne in prehranske motnje			protin
Psihiatrične motnje			nespečnost prezgodnja ejakulacija neprimerni afekt
Bolezni živčevja	glavobol	omotica somnia sinusni glavobol	psihomotorna hiperaktivnost
Očesne bolezni		zamegljen vid	
Srčne bolezni		palpitacije	angina pectoris tahikardija
Žilne bolezni	zardevanje	vročinski oblivi	hipertenzija

Neželeni učinek (navedba po MedDRA)			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zamašen nos	zamašeni sinusi dispneja ob naporu	rinoreja zamašenost zgornjih dihal epistaksa
Bolezni prebavil		dispepsija navzea bruhanje neprijeten občutek v želodcu	suha usta gastritis bolečine v spodnjem delu trebuha driska
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu zategnjenost mišic	bolečine v ledvenem predelu mialgija mišični krči
Bolezni sečil			polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk			motnje penisa spontana erekcija penisa genitalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	astenija bolečine v prsih gripi podobna bolezen periferni edem
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov nenormalen elektrokardiogram povišan srčni utrip	povišan krvni tlak prisotnost krvi v urinu šum na srcu zvišanje za prostato specifičnega antigena povišana telesna masa povišane ravni bilirubina v krvi povišane ravni kreatinina v krvi povišana telesna temperatura

Opis nekaterih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi drugih zaviralcev PDE5

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION) in nenadne izgube sluha. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali (glejte poglavje 4.4).

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov priapizma. Med kliničnimi študijami uporabe avanafila o tovrstnih primerih niso poročali.

V obdobju po trženju zdravila in med kliničnimi študijami uporabe drugih zaviralcev PDE5 so poročali o majhnem številu primerov hematurije, hematospermije in krvavitve iz penisa.

V obdobju trženju zdravila so pri uporabi skupaj z drugimi zaviralci PDE5 poročali o hipotenziji, med kliničnimi študijami z avanafilom pa so poročali o omotici, tj. simptomu, ki ga pogosto povzroča nizek krvni tlak (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravim osebam so dajali do 800 mg avanafila v enkratnem odmerku, bolnikom pa do 300 mg v večkratnih dnevni odmerkih. Neželeni učinki so bili podobni tistim pri manjših odmerkih, vendar so bili pogostejši in izrazitejši.

V primeru prevelikega odmerjanja so potrebni ustrezni standardni podporni ukrepi. Hemodializa naj ne bi pospešila izločanja, saj se avanafil močno veže na beljakovine v plazmi in se ne izloča z urinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznj sečil; zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Oznaka ATC: G04BE10.

Mehanizem delovanja

Avanafil je zelo selektiven in močan reverzibilni zaviralec za ciklični gvanozinmonofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5. Ko spolno vzbujenje sproži lokalno sproščanje dušikovega oksida, se zaradi zaviralnih učinkov avanafila na PDE5 povišajo ravni cGMP v kavernožnem tkivu penisa. To povzroči sprostitve gladkih mišic in omogoči dotok krvi v tkiva penisa, čemur sledi erekcija. Avanafil nima nobenega učinka brez spolne stimulacije.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je avanafil zelo selektiven za PDE5. Njegov učinek na PDE5 je močnejši od učinka na druge znane fosfodiesteraze (> 100-krat za PDE6; > 1.000-krat za PDE4, PDE8 in PDE10; > 5.000-krat za PDE2 in PDE7; > 10.000-krat za PDE1, PDE3, PDE9 in PDE11). Avanafil je > 100-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, ki ga najdemo v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Dejstvo, da je približno 20.000-krat bolj selektiven za PDE5 kot za PDE3, tj. encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah, je pomembno, ker PDE3 pomaga uravnavati krčenje srca.

V študiji s pletizmografijo penisa (RigiScan) je 200-mg odmerek avanafila pri nekaterih moških že 20 minut po odmerjanju povzročil erekcijo, ki je zadostovala za penetracijo (60-odstotna otrdelost glede na RigiScan), poleg tega pa je bil celokupni odziv moških na avanafil v 20–40-minutnem časovnem intervalu v primerjavi s placebom statistično pomemben.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnih preskušanjih so ocenjevali učinek avanafila na zmožnost moških z erektilno disfunkcijo (ED), da dosežejo in ohranijo erekcijo, ki zadostuje za zadovoljiv spolni odnos. Avanafil so preučevali v 4 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah z vzporednima skupinama, ki so trajale do 3 mesece in so vključevale splošno populacijo moških z ED, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 in ED ter bolnikih z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev. V četrti študiji so preučevali nastop delovanja avanafila v odmerkih 100 in

200 mg. Spremljali so delež uspešnih poskusov zadovoljivo zaključenega spolnega odnosa pri posamezniku. Avanafil je prejelo skupno 1.774 bolnikov, ki so ga jemali v odmerkih po 50 mg (ena študija) oziroma 100 mg in 200 mg (štiri študije). Bolniki so morali vzeti 1 odmerek preučevanega zdravila približno 30 minut pred začetkom spolnega odnosa. V četrti študiji so bolnike spodbujali k poskusu spolnega odnosa v približno 15 minutah po zaužitju odmerka, z namenom oceniti nastop erekto-genega učinka avanafila, zaužitega po potrebi v odmerku 100 in 200 mg.

Podskupina bolnikov je bila vključena tudi v odprto podaljšano študijo, v kateri je 493 bolnikov prejelo avanafil najmanj 6 mesecev, 153 bolnikov pa najmanj 12 mesecev. Bolniki so na začetku jemali avanafil v odmerku 100 mg, nato pa so lahko glede na svoj odziv na zdravljenje kadarkoli med preskušanjem zahtevali povečanje odmerka na 200 mg ali zmanjšanje na 50 mg.

V vseh preskušanjih so pri vseh treh odmerkih avanafila opazili statistično pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom po vseh primarnih merilih učinkovitosti. Razlike so ostale enake tudi med dolgoročnim zdravljenjem (kot v študijah splošne populacije moških z ED, bolnikov s sladkorno boleznijo z ED, bolnikov z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev in v poskusno odprtem podaljšanem preskušanju.

Pri splošni populaciji moških z ED je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 47%, 58% oziroma 59% v skupinah, ki so prejemale 50 mg, 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 28%.

Pri moških bodisi s sladkorno boleznijo tipa 1 ali 2 je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 34% oziroma 40% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 21%.

Pri moških z ED, ki je bila posledica radikalne prostatektomije z ohranjanjem živcev, je bila povprečna stopnja poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, približno 23% oziroma 26% v skupinah, ki sta prejemale 100 mg oziroma 200 mg avanafila, pri placebo pa je bila stopnja približno 9%.

V študiji "In the Time to onset" je avanafil izkazal statistično pomembno izboljšanje primarne spremenljivke za učinkovitost (povprečno število poskusov uspešnih spolnih odnosov (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) v času po odmerjanju) v primerjavi s placebom, kjer je bilo 24,71% uspešnih spolnih odnosov z odmerkom 100 mg in 28,18% z odmerkom 200 mg po približno 15 minutah po odmerku, medtem ko je s placebom izboljšanje 13,8%.

V vseh ključnih preskušanjih avanafila je bil odstotek poskusov, ki so se končali z uspešnim spolnim odnosom, pri vseh odmerkih avanafila znatno višji kot pri placebo v vseh preučevanih časovnih intervalih po odmerjanju.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spedra za vse podskupine pediatrične populacije z erektilno disfunkcijo (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Avanafil se po peroralni uporabi hitro absorbira, pri čemer je T_{max} od 30 do 45 minut. Njegova farmakokinetika je sorazmerna odmerku v priporočenem razponu. Izloča se predvsem s presnovo v jetrih (večinoma s CYP3A4). Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola in ritonavirja) lahko povzroči večjo izpostavljenost avanafilu v plazmi (glejte poglavje 4.5). Končni razpolovni čas avanafila je približno 6–17 ur.

Absorpcija

Avanafil se hitro absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi doseže 30 do 45 minut po peroralni uporabi na tešče. Če se ga zaužije ob zelo mastnem obroku, se stopnja absorpcije zmanjša, pri čemer je

povprečna zakasnitev T_{\max} 1,25 ure, povprečno znižanje C_{\max} pa 39 % (200 mg). Vpliva na stopnjo izpostavljenosti (AUC) niso opazili. Majhne spremembe C_{\max} avanafila naj bi imele majhen kliničen pomen.

Porazdelitev

Približno 99% avanafila se veže na beljakovine v plazmi. Vezava je neodvisna od celokupnih koncentracij zdravilne učinkovine, starosti ter delovanja ledvic in jeter. Avanafil se pri odmerjanju 200 mg dvakrat na dan v obdobju 7 dni ni kopičil v plazmi. Glede na rezultate meritev avanafila v semenčicah zdravih prostovoljcev 45–90 minut po odmerjanju se lahko v semenčicah pojavi manj kot 0,0002% zaužitega odmerka.

Biotransformacija

Avanafil se izloča predvsem z jetrnima mikrosomskima izoencimoma CYP3A4 (glavna pot) in CYP2C9 (manj pomembna pot). Koncentraciji glavnih presnovkov v plazmi, M4 oziroma M16, sta približno 23% oziroma 29% koncentracije izhodne spojine. Presnovek M4 je podobno selektiven za fosfodiesterazo kot avanafil, njegova moč zaviranja PDE5 *in vitro* pa je bila 18% moči avanafila. Zato M4 prispeva približno 4% k celotnemu farmakološkemu delovanju. Presnovek M16 ni imel učinka na PDE5.

Izločanje

Pri ljudeh se velika večina avanafila presnavlja. Po peroralni uporabi se avanafil v obliki presnovka pretežno izloči z blatom (približno 63% peroralnega odmerka) ter v manjšem obsegu z urinom (približno 21% peroralnega odmerka).

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) so zabeležili podobno izpostavljenost kot pri mlajših bolnikih (starih od 18–45 let). Podatki o bolnikih, starejših od 70 let, pa so omejeni.

Okvara ledvic

Pri osebah z blago (očistek kreatinina ≥ 50 – < 80 ml/min) in zmerno (očistek kreatinina ≥ 30 – < 50 ml/min) okvaro ledvic se farmakokinetika enkratnega odmerka 200 mg avanafila ni spremenila. Podatki o bolnikih s hudo ledvično insuficienco ali končno ledvično odpovedjo, ki so na hemodializi, niso na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) so po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila zabeležili podobno izpostavljenost kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

Izpostavljenost 4 ure po uporabi enkratnega odmerka 200 mg avanafila je bila manjša pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Najvišja koncentracija in največja izpostavljenost sta bili podobni kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter, ki so prejele učinkoviti odmerek 100 mg avanafila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah so opazili zmanjšano plodnost in gibljivost semenčic, motnje estrusa in višji odstotek nenormalnih semenčic pri odmerku 1.000 mg/kg/dan, ki je pri poskusnih samcih in samicah povzročil tudi parentalno toksičnost. Pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (pri podganjih samcih to pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na nevezano AUC pri odmerku 200 mg) niso opazili učinkov na plodnost ali parametre semenčic. Med 2-letnim zdravljenjem miši in podgan z odmerki do 600 ali 1.000 mg/kg/dan niso opazili z zdravljenjem povezanih sprememb na testisih, prav tako pa jih niso

opazili pri psih, ki so 9 mesecev prejeli avanafil pri izpostavljenosti, ki je bila 110-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MHRD).

Pri brejih podganah niso opazili nobenih znakov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 300 mg/kg/dan (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m² pri osebi z maso 60 kg). Pri maternalno toksičnem odmerku 1.000 mg/kg/dan (približno 49-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²), so zabeležili manjšo telesno maso plodov brez znakov teratogenosti. Pri brejih kuncih niso opazili teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti pri odmerkih do 240 mg/kg/dan (približno 23-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²). V študiji pri kuncih so opazili maternalno toksičnost pri odmerku 240 mg/kg/dan.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so pri mladičih stalno opažali zmanjšanje telesne mase pri odmerkih 300 mg/kg/dan in več (približno 15-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²) in kasnejše spolno dozorevanje pri odmerkih 600 mg/kg/dan (približno 29-krat večjem odmerku od MRHD na podlagi mg/m²).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
fumarna kislina
hidroksipropilceluloza
hidroksipropilceluloza, malo substituirana
kalcijev karbonat
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC/PCTFE/aluminija v škatlah s po 2x1, 4x1, 8x1 in 12x1 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/008-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. junij 2013

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

ali

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Spedra 50 mg tablete
avanafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg avanafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

4x1 tableta
8x1 tableta
12x1 tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/001 4 tablete
EU/1/13/841/002 8 tablet
EU/1/13/841/003 12 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Spedra 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {število}
SN: {število}
NN: {število}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Spedra 50 mg tablete
avanafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini Luxembourg

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Spedra 100 mg tablete
avanafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg avanafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/004 2 tableti
EU/1/13/841/005 4 tablete
EU/1/13/841/006 8 tablet
EU/1/13/841/007 12 tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Spedra 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka}
SN: {številka}
NN: {številka}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Spedra 100 mg tablete
avanafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini Luxembourg

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Spedra 200 mg tablete
avanafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg avanafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/841/008 4 tablete
EU/1/13/841/009 8 tablet
EU/1/13/841/010 12 tablet
EU/1/13/841/011 2 tableti

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Spedra 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {število}
SN: {število}
NN: {število}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Spedra 200 mg tablete
avanafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Menarini Luxembourg

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Spedra 50 mg tablete

avanafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra
3. Kako jemati zdravilo Spedra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spedra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Spedra vsebuje zdravilno učinkovino avanafil. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je zdravilo za odrasle moške, ki trpijo za erektilno disfunkcijo (znano tudi kot impotenca). To je motnja, pri kateri penis ne otrdi ali ne ostane dovolj otrdel, da bi bil primeren za spolni odnos.

Zdravilo Spedra pomaga sprostiti krvne žile v penisu. Tako se poveča krvni dotok v penis, ki posledično nabrekne in otrdi, kadar ste spolno vzburljeni. Zdravilo Spedra ne bo ozdravilo vaše motnje.

Pomembno je opozoriti, da zdravilo Spedra učinkuje le, če ste spolno vzburljeni. S partnerico ali partnerjem se morate še vedno na spolni odnos pripraviti s predigro – enako, kot bi to storili, če ne bi uporabili tega zdravila.

Zdravilo Spedra vam ne bo pomagalo, če nimate erektilne disfunkcije. Zdravilo Spedra ni namenjeno ženskam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra

Ne jemljite zdravila Spedra:

- če ste alergični na avanafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak;
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe s virusom HIV ali aidsa, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir;
- če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itrakonazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin;
- če imate resne težave s srcem;
- če ste v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko ali srčno kap;

- če imate nizek ali visok krvni tlak, ki kljub zdravilom ni ustrezno nadzorovan;
- če imate bolečine v prsih (angino pektoris) ali če se te pojavijo med spolnim odnosom;
- če imate resne težave z jetri ali ledvicami
- če doživljate izgubo vida zaradi premajhnega dotoka krvi v oko (neareritične ishemične optične nevropatije [NAION]);
- če imate v družinski anamnezi resne težave z očmi (na primer retinitis pigmentosa);
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih kot posledica zapore zaradi krvnih strdkov). Pokazalo se je, da PDE5 zaviralci povečajo hipotenziven učinek teh zdravil. Če jemljete riociguat ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če karkoli od naštetega velja za vas, ne jemljite zdravila Spedra. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Spedra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s srcem. Spolni odnosi so za vas lahko tvegani;
- če imate „priapizem“ - to je neprekinjeno erekcijo, ki traja 4 ure ali več. (Ta se lahko pojavi pri moških z boleznimi, kot so bolezen srpastih celic, multiplim mielomom ali levkemijo);
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko vašega penisa (na primer ukrivljenost, Peyroniejeva bolezen ali kavernoza fibroza);
- če imate motnje strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Težave z vidom ali sluhom

Nekateri moški, ki jemljejo zdravila, podobna zdravilu Spedra, so poročali o težavah z vidom in sluhom – za več podrobnosti glejte „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4. Ni znano, ali so te težave povezane neposredno z zdravilom Spedra, drugimi boleznimi, ki jih morda imate, ali pa so posledica kombinacije teh dejavnikov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Spedra ne smejo jemati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Spedra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Spedra namreč lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Spedra.

Še zlasti morate obvestiti svojega zdravnika in ne smete vzeti zdravila Spedra, če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak. Zdravila Spedra tudi ne smete vzeti, če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali aidsom, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir, ali če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itraconazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin (glejte začetek poglavja 2 pod naslovom “Ne jemljite zdravila Spedra”). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- tako imenovane „zaviralce receptorjev alfa“ – za težave s prostato ali za znižanje visokega krvnega tlaka;
- zdravila za nepravilen srčni utrip („aritmijo“), na primer kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol;
- antibiotike proti vnetjem, na primer eritromicin;

- fenobarbital ali primidon – za epilepsijo;
- karbamazepin – za epilepsijo, za stabilizacijo razpoloženja ali za določeno vrsto bolečin;
- druga zdravila, ki lahko zavirajo razgradnjo zdravila Spedra v telesu („srednje močne zaviralce CYP3A4“), vključno z amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom;
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Spedra skupaj z drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo, kot so sildenafil, tadalafil in vardenafil.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Spedra skupaj s pijačo in alkoholom

Grenivkin sok lahko poveča izpostavljenost zdravilu, zato se morate uživanju grenivkinega soka izogibati 24 ur pred jemanjem zdravila Spedra.

Uživanje alkohola sočasno z uporabo zdravila Spedra lahko poviša srčni utrip in zniža vaš krvni tlak. Lahko postanete omotični (zlasti, če stojite), dobite glavobol ali občutite razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije). Pitje alkohola lahko tudi zmanjša vašo zmožnost doseganja erekcije.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

Ponavljajoče peroralno odmerjanje avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo ni bilo povezano z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali obliko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Spedra lahko povzroči omotičnost ali težave z vidom. Če opazite karkoli od naštetega, ne smete voziti, kolesariti ali upravljati orodij in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Spedra

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta 100 mg po potrebi. Zdravila Spedra ne smete vzeti več kot enkrat na dan. Če je učinek odmerka 100 mg tablete prešibak, lahko zdravnik odmerek poveča na eno 200 mg tableto, če pa je učinek 100 mg tablete premočan, lahko odmerek zmanjša na eno 50 mg tableto. Odmerek je včasih treba prilagoditi tudi zaradi sočasne uporabe zdravila Spedra z nekaterimi drugimi zdravili. Če jemljete zdravila, kot so eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ali verapamil (t. i. srednje močni zaviralci CYP3A4), je priporočeni odmerek zdravila Spedra ena tableta 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj dva dni.

Zdravilo Spedra vzemite približno 30 minut pred načrtovanim spolnim odnosom. Pomnite, da vam bo zdravilo Spedra pomagalo do erekcije le, če boste spolno stimulirani.

Zdravilo Spedra se lahko jemlje s hrano ali brez nje; če ga jemljete s hrano, bo morda trajalo dlje, da bo začelo učinkovati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Spedra, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Spedra, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko se namreč pojavi več neželenih učinkov kot običajno, ki utegnejo biti resne narave.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila Spedra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- dolgotrajna erekcija („priapizem“). Če se pojavi erekcija, ki traja več kot 4 ure, je treba čim prej poiskati zdravniško pomoč, sicer lahko pride do trajnih okvar penisa (vključno z nezmožnostjo doseganja erekcij);
- zamegljen vid;
- nenadno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih;
- nenadno poslabšanje ali izguba sluha (včasih se lahko pojavi tudi omotičnost ali zvonjenje v ušesih).

Če opazite katerega koli od naštetih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- zardevanje
- zamašen nos

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotičnost
- zaspanost ali velika utrujenost
- zamašeni sinusi
- bolečine v hrbtu
- vročinski oblivi
- zasoplost ob naporu
- spremembe srčnega utripa na elektrokardiogramu (EKG-ju)
- povečano bitje srca
- razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije)
- prebavne motnje, slabost v želodcu ali bruhanje
- zamegljen vid
- povišani jetrni encimi

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- gripa
- gripi podobna bolezen
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- seneni nahod
- neprehodnost nosu, sinusov ali zgornjega dela dihalnih poti, ki vodijo v pljuča
- protin
- težave s spanjem (nespečnost)

- prezgodnja ejakulacija
- čudni občutki
- občutki nemira
- težave v prsih
- resne težave v prsih
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- suha usta
- bolečine v trebuhu ali težave z zgago
- bolečina ali neugodje v spodnjem delu trebuha
- driska
- izpuščaj
- bolečina v spodnjem delu hrbta ali pri strani spodnjega dela prsnega koša
- mišične bolečine
- mišični krči
- pogosto uriniranje
- motnje penisa
- spontana erekcija brez spolne stimulacije
- srbečica v genitalnem predelu
- občutja nenehne šibkosti in utrujenosti
- otekanje stopal ali gležnjev
- povišan krvni tlak
- rožnat ali rdeč urin, kri v urinu
- nenormalni dodatni zvoki srca
- nenormalni rezultati krvnih testov prostate 'PSA'
- nenormalni rezultati krvnih testov bilirubina, snovi, ki nastaja ob nenormalni razgradnji rdečih krvničk
- nenormalni rezultati krvnih testov kreatinina, snovi, ki se izloča v urin, ter meritev ledvičnih funkcij
- povečanje telesne mase
- vročina
- krvavitev iz nosu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spedra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spedra

- Zdravilna učinkovina je avanafil. Ena tableta vsebuje 50 mg avanafila.
- Druge sestavine zdravila so manitol, fumarna kislina, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, malo substituirana kalcijev karbonat, magnezijev stearat in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Spedra in vsebina pakiranja

Zdravilo Spedra je blede rumena ovalna tableta z vtisnjeno oznako „50“ na eni strani. Tablete so na voljo v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek, ki vsebujejo 4x1, 8x1 ali 12x1 tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Izdelovalec:

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom

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

To navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Spedra 100 mg tablete

avanafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra
3. Kako jemati zdravilo Spedra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spedra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Spedra vsebuje zdravilno učinkovino avanafil. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je zdravilo za odrasle moške, ki trpijo za erektilno disfunkcijo (znano tudi kot impotenca). To je motnja, pri kateri penis ne otrdi ali ne ostane dovolj otrdel, da bi bil primeren za spolni odnos.

Zdravilo Spedra pomaga sprostiti krvne žile v penisu. Tako se poveča krvni dotok v penis, ki posledično nabrekne in otrdi, kadar ste spolno vznburjeni. Zdravilo Spedra ne bo ozdravilo vaše motnje.

Pomembno je opozoriti, da zdravilo Spedra učinkuje le, če ste spolno vznburjeni. S partnerico ali partnerjem se morate še vedno na spolni odnos pripraviti s predigro – enako, kot bi to storili, če ne bi uporabili tega zdravila.

Zdravilo Spedra vam ne bo pomagalo, če nimate erektilne disfunkcije. Zdravilo Spedra ni namenjeno ženskam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra

Ne jemljite zdravila Spedra:

- če ste alergični na avanafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak;
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe s virusom HIV ali aidsa, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir;
- če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itrakonazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin;
- če imate resne težave s srcem;
- če ste v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko ali srčno kap;

- če imate nizek ali visok krvni tlak, ki kljub zdravilom ni ustrezno nadzorovan;
- če imate bolečine v prsih (angino pektoris) ali če se te pojavijo med spolnim odnosom;
- če imate resne težave z jetri ali ledvicami
- če doživljate izgubo vida zaradi premajhnega dotoka krvi v oko (neareritične ishemične optične nevropatije [NAION]);
- če imate v družinski anamnezi resne težave z očmi (na primer retinitis pigmentosa);
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih kot posledica zapore zaradi krvnih strdkov). Pokazalo se je, da PDE5 zaviralci povečajo hipotenziven učinek teh zdravil. Če jemljete riociguat ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če karkoli od naštetega velja za vas, ne jemljite zdravila Spedra. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Spedra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s srcem. Spolni odnosi so za vas lahko tvegani;
- če imate „priapizem“ - to je neprekinjeno erekcijo, ki traja 4 ure ali več. (Ta se lahko pojavi pri moških z boleznimi, kot so bolezen srpastih celic, multiplim mielomom ali levkemijo);
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko vašega penisa (na primer ukrivljenost, Peyroniejeva bolezen ali kavernoza fibroza);
- če imate motnje strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Težave z vidom ali sluhom

Nekateri moški, ki jemljejo zdravila, podobna zdravilu Spedra, so poročali o težavah z vidom in sluhom – za več podrobnosti glejte „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4. Ni znano, ali so te težave povezane neposredno z zdravilom Spedra, drugimi boleznimi, ki jih morda imate, ali pa so posledica kombinacije teh dejavnikov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Spedra ne smejo jemati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Spedra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Spedra namreč lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Spedra.

Še zlasti morate obvestiti svojega zdravnika in ne smete vzeti zdravila Spedra, če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak. Zdravila Spedra tudi ne smete vzeti, če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali aidsom, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir, ali če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itraconazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin (glejte začetek poglavja 2 pod naslovom “Ne jemljite zdravila Spedra”).

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- tako imenovane „zaviralce receptorjev alfa“ – za težave s prostato ali za znižanje visokega krvnega tlaka;

- zdravila za nepravilen srčni utrip („aritmijo“), na primer kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol;
- antibiotike proti vnetjem, na primer eritromicin;
- fenobarbital ali primidon – za epilepsijo;
- karbamazepin – za epilepsijo, za stabilizacijo razpoloženja ali za določeno vrsto bolečin;
- druga zdravila, ki lahko zavirajo razgradnjo zdravila Spedra v telesu („srednje močne zaviralce CYP3A4“), vključno z amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom;
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Spedra skupaj z drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo, kot so sildenafil, tadalafil in vardenafil.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Spedra skupaj s pijačo in alkoholom

Grenivkin sok lahko poveča izpostavljenost zdravilu, zato se morate uživanju grenivkega soka izogibati 24 ur pred jemanjem zdravila Spedra.

Uživanje alkohola sočasno z uporabo zdravila Spedra lahko poviša srčni utrip in zniža vaš krvni tlak. Lahko postanete omotični (zlasti, če stojite), dobite glavobol ali občutite razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije). Pitje alkohola lahko tudi zmanjša vašo zmožnost doseganja erekcije.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

Ponavljajoče peroralno odmerjanje avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo ni bilo povezano z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali obliko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Spedra lahko povzroči omotičnost ali težave z vidom. Če opazite karkoli od naštetega, ne smete voziti, kolesariti ali upravljati orodij in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Spedra

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta 100 mg po potrebi. Zdravila Spedra ne smete vzeti več kot enkrat na dan. Če je učinek odmerka 100 mg tablete prešibak, lahko zdravnik odmerek poveča na eno 200 mg tableto, če pa je učinek 100 mg tablete premočan, lahko odmerek zmanjša na eno 50 mg tableto. Odmerek je včasih treba prilagoditi tudi zaradi sočasne uporabe zdravila Spedra z nekaterimi drugimi zdravili. Če jemljete zdravila, kot so eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ali verapamil (t. i. srednje močni zaviralci CYP3A4), je priporočeni odmerek zdravila Spedra ena tableta 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj dva dni.

Zdravilo Spedra vzemite približno 15 do 30 minut pred načrtovanim spolnim odnosom. Pomnite, da vam bo zdravilo Spedra pomagalo do erekcije le, če boste spolno stimulirani.

Zdravilo Spedra se lahko jemlje s hrano ali brez nje; če ga jemljete s hrano, bo morda trajalo dlje, da bo začelo učinkovati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Spedra, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Spedra, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko se namreč pojavi več neželenih učinkov kot običajno, ki utegnejo biti resne narave.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila Spedra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- dolgotrajna erekcija („priapizem“). Če se pojavi erekcija, ki traja več kot 4 ure, je treba čim prej poiskati zdravniško pomoč, sicer lahko pride do trajnih okvar penisa (vključno z nezmožnostjo doseganja erekcij);
- zamegljen vid;
- nenadno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih;
- nenadno poslabšanje ali izguba sluha (včasih se lahko pojavi tudi omotičnost ali zvonjenje v ušesih).

Če opazite katerega koli od naštetih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- zardevanje
- zamašen nos

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotičnost
- zaspanost ali velika utrujenost
- zamašeni sinusi
- bolečine v hrbtu
- vročinski oblivi
- zasoplost ob naporu
- spremembe srčnega utripa na elektrokardiogramu (EKG-ju)
- povečano bitje srca
- razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije)
- prebavne motnje, slabost v želodcu ali bruhanje
- zamegljen vid
- povišani jetrni encimi

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- gripa
- gripi podobna bolezen
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- seneni nahod
- neprehodnost nosu, sinusov ali zgornjega dela dihalnih poti, ki vodijo v pljuča
- protin

- težave s spanjem (nespečnost)
- prezgodnja ejakulacija
- čudni občutki
- občutki nemira
- težave v prsih
- resne težave v prsih
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- suha usta
- bolečine v trebuhu ali težave z zgago
- bolečina ali neugodje v spodnjem delu trebuha
- driska
- izpuščaji
- bolečina v spodnjem delu hrbta ali pri strani spodnjega dela prsnega koša
- mišične bolečine
- mišični krči
- pogosto uriniranje
- motnje penisa
- spontana erekcija brez spolne stimulacije
- srbečica v genitalnem predelu
- občutja nenehne šibkosti in utrujenosti
- otekanje stopal ali gležnjev
- povišan krvni tlak
- rožnat ali rdeč urin, kri v urinu
- nenormalni dodatni zvoki srca
- nenormalni rezultati krvnih testov prostate 'PSA'
- nenormalni rezultati krvnih testov bilirubina, snovi, ki nastaja ob nenormalni razgradnji rdečih krvničk
- nenormalni rezultati krvnih testov kreatinina, snovi, ki se izloča v urin, ter meritev ledvičnih funkcij
- povečanje telesne mase
- vročina
- krvavitev iz nosu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spedra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spedra

- Zdravilna učinkovina je avanafil. Ena tableta vsebuje 100 mg avanafila.
- Druge sestavine zdravila so manitol, fumarna kislina, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, malo substituirana kalcijev karbonat, magnezijev stearat in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Spedra in vsebina pakiranja

Zdravilo Spedra je blede rumena ovalna tableta z vtisnjeno oznako „100“ na eni strani. Tablete so na voljo v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek, ki vsebujejo 2x1, 4x1, 8x1 ali 12x1 tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611Luxembourg, Luksemburg

Izdelovalec:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Nemčija

ali

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"

Tel: +370 52 691 947

България

"Берлин-Хеми/А. Менарини България"

ЕООД

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika

s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom

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

To navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Spedra 200 mg tablete

avanafil

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra
3. Kako jemati zdravilo Spedra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spedra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spedra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Spedra vsebuje zdravilno učinkovino avanafil. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Spedra je zdravilo za odrasle moške, ki trpijo za erektilno disfunkcijo (znano tudi kot impotenca). To je motnja, pri kateri penis ne otrdi ali ne ostane dovolj otrdel, da bi bil primeren za spolni odnos.

Zdravilo Spedra pomaga sprostiti krvne žile v penisu. Tako se poveča krvni dotok v penis, ki posledično nabrekne in otrdi, kadar ste spolno vznburjeni. Zdravilo Spedra ne bo ozdravilo vaše motnje.

Pomembno je opozoriti, da zdravilo Spedra učinkuje le, če ste spolno vznburjeni. S partnerico ali partnerjem se morate še vedno na spolni odnos pripraviti s predigro – enako, kot bi to storili, če ne bi uporabili tega zdravila.

Zdravilo Spedra vam ne bo pomagalo, če nimate erektilne disfunkcije. Zdravilo Spedra ni namenjeno ženskam.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Spedra

Ne jemljite zdravila Spedra:

- če ste alergični na avanafil ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak;
- če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe s virusom HIV ali aidsa, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir;
- če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itrakonazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin;
- če imate resne težave s srcem;
- če ste v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko ali srčno kap;

- če imate nizek ali visok krvni tlak, ki kljub zdravilom ni ustrezno nadzorovan;
- če imate bolečine v prsih (angino pektoris) ali če se te pojavijo med spolnim odnosom;
- če imate resne težave z jetri ali ledvicami
- če doživljate izgubo vida zaradi premajhnega dotoka krvi v oko (nearteritične ishemične optične nevropatije [NAION]);
- če imate v družinski anamnezi resne težave z očmi (na primer retinitis pigmentosa);
- če jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih) in kronične tromboembolične pljučne hipertenzije (tj. povečan krvni pritisk v pljučih kot posledica zapore zaradi krvnih strdkov). Pokazalo se je, da PDE5 zaviralci povečajo hipotenziven učinek teh zdravil. Če jemljete riociguat ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Če karkoli od naštetega velja za vas, ne jemljite zdravila Spedra. Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Spedra se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate težave s srcem. Spolni odnosi so za vas lahko tvegani;
- če imate „priapizem“ - to je neprekinjeno erekcijo, ki traja 4 ure ali več. (Ta se lahko pojavi pri moških z boleznimi, kot so bolezen srpastih celic, multiplim mielomom ali levkemijo);
- če imate telesno hibo, ki vpliva na obliko vašega penisa (na primer ukrivljenost, Peyroniejeva bolezen ali kavernoza fibroza);
- če imate motnje strjevanja krvi ali aktivno razjedo želodca.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Težave z vidom ali sluhom

Nekateri moški, ki jemljejo zdravila, podobna zdravilu Spedra, so poročali o težavah z vidom in sluhom – za več podrobnosti glejte „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4. Ni znano, ali so te težave povezane neposredno z zdravilom Spedra, drugimi boleznimi, ki jih morda imate, ali pa so posledica kombinacije teh dejavnikov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Spedra ne smejo jemati otroci in mladostniki, mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Spedra

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Spedra namreč lahko vpliva na način delovanja drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na način delovanja zdravila Spedra.

Še zlasti morate obvestiti svojega zdravnika in ne smete vzeti zdravila Spedra, če jemljete „nitrate“ proti bolečinam v prsih (angini pektoris), kot je amil-nitrit ali gliceriltrinitrat. Zdravilo Spedra lahko poveča učinke teh zdravil in močno zniža vaš krvni tlak. Zdravila Spedra tudi ne smete vzeti, če jemljete zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali aidsom, kot so ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ali atazanavir, ali če jemljete zdravila proti glivičnim okužbam, npr. ketokonazol, itraconazol ali vorikonazol, ali določene antibiotike proti bakterijskim okužbam, npr. klaritromicin ali telitromicin (glejte začetek poglavja 2 pod naslovom “Ne jemljite zdravila Spedra”). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- tako imenovane „zaviralce receptorjev alfa“ – za težave s prostato ali za znižanje visokega krvnega tlaka;
- zdravila za nepravilen srčni utrip („aritmijo“), na primer kinidin, prokainamid, amiodaron ali sotalol;
- antibiotike proti vnetjem, na primer eritromicin;

- fenobarbital ali primidon – za epilepsijo;
- karbamazepin – za epilepsijo, za stabilizacijo razpoloženja ali za določeno vrsto bolečin;
- druga zdravila, ki lahko zavirajo razgradnjo zdravila Spedra v telesu („srednje močne zaviralce CYP3A4“), vključno z amprenavirjem, aprepitantom, diltiazemom, flukonazolom, fosamprenavirjem in verapamilom;
- riociguat.

Ne uporabljajte zdravila Spedra skupaj z drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo, kot so sildenafil, tadalafil in vardenafil.

Če karkoli od naštetega velja za vas, se pred uporabo zdravila Spedra posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Spedra skupaj s pijačo in alkoholom

Grenivkin sok lahko poveča izpostavljenost zdravilu, zato se morate uživanju grenivkinega soka izogibati 24 ur pred jemanjem zdravila Spedra.

Uživanje alkohola sočasno z uporabo zdravila Spedra lahko poviša srčni utrip in zniža vaš krvni tlak. Lahko postanete omotični (zlasti, če stojite), dobite glavobol ali občutite razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije). Pitje alkohola lahko tudi zmanjša vašo zmožnost doseganja erekcije.

Plodnost

Enkratni peroralni odmerki 200 mg avanafila niso vplivali na gibljivost ali morfologijo semenčic zdravih prostovoljcev.

Ponavljajoče peroralno odmerjanje avanafila 100 mg peroralno v obdobju 26 tednov na zdravih prostovoljcih in odraslih moških z blago erektilno disfunkcijo ni bilo povezano z neugodnimi učinki na koncentracijo in število spermijev, njihovo gibljivost ali obliko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Spedra lahko povzroči omotičnost ali težave z vidom. Če opazite karkoli od naštetega, ne smete voziti, kolesariti ali upravljati orodij in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Spedra

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta 100 mg po potrebi. Zdravila Spedra ne smete vzeti več kot enkrat na dan. Če je učinek odmerka 100 mg tablete prešibak, lahko zdravnik odmerek poveča na eno 200 mg tableto, če pa je učinek 100 mg tablete premočan, lahko odmerek zmanjša na eno 50 mg tableto. Odmerek je včasih treba prilagoditi tudi zaradi sočasne uporabe zdravila Spedra z nekaterimi drugimi zdravili. Če jemljete zdravila, kot so eritromicin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ali verapamil (t. i. srednje močni zaviralci CYP3A4), je priporočeni odmerek zdravila Spedra ena tableta 100 mg, pri čemer mora med posameznimi odmerjanji preteči najmanj dva dni.

Zdravilo Spedra vzemite približno 15 do 30 minut pred načrtovanim spolnim odnosom. Pomnite, da vam bo zdravilo Spedra pomagalo do erekcije le, če boste spolno stimulirani. Zdravilo Spedra se lahko jemlje s hrano ali brez nje; če ga jemljete s hrano, bo morda trajalo dlje, da bo začelo učinkovati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Spedra, kot bi smeli

Če ste vzeli prevelik odmerek zdravila Spedra, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom. Lahko se namreč pojavi več neželenih učinkov kot običajno, ki utegnejo biti resne narave.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila Spedra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- dolgotrajna erekcija („priapizem“). Če se pojavi erekcija, ki traja več kot 4 ure, je treba čim prej poiskati zdravniško pomoč, sicer lahko pride do trajnih okvar penisa (vključno z nezmožnostjo doseganja erekcij);
- zamegljen vid;
- nenadno poslabšanje ali izguba vida na enem ali obeh očesih;
- nenadno poslabšanje ali izguba sluha (včasih se lahko pojavi tudi omotičnost ali zvonjenje v ušesih).

Če opazite katerega koli od naštetih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Spedra in takoj obiščite zdravnika.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- zardevanje
- zamašen nos

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- omotičnost
- zaspanost ali velika utrujenost
- zamašeni sinusi
- bolečine v hrbtu
- vročinski oblivi
- zasoplost ob naporu
- spremembe srčnega utripa na elektrokardiogramu (EKG-ju)
- povečano bitje srca
- razbijanje srca v prsnem košu (palpitacije)
- prebavne motnje, slabost v želodcu ali bruhanje
- zamegljen vid
- povišani jetrni encimi

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- gripa
- gripi podobna bolezen
- zamašen nos ali izcedek iz nosu
- seneni nahod
- neprehodnost nosu, sinusov ali zgornjega dela dihalnih poti, ki vodijo v pljuča
- protin
- težave s spanjem (nespečnost)
- prezgodnja ejakulacija
- čudni občutki

- občutki nemira
- težave v prsah
- resne težave v prsah
- hiter srčni utrip
- visok krvni tlak
- suha usta
- bolečine v trebuhu ali težave z zgago
- bolečina ali neugodje v spodnjem delu trebuha
- driska
- izpuščaj
- bolečina v spodnjem delu hrbta ali pri strani spodnjega dela prsnega koša
- mišične bolečine
- mišični krči
- pogosto uriniranje
- motnje penisa
- spontana erekcija brez spolne stimulacije
- srbečica v genitalnem predelu
- občutja nenehne šibkosti in utrujenosti
- otekanje stopal ali gležnjev
- povišan krvni tlak
- rožnat ali rdeč urin, kri v urinu
- nenormalni dodatni zvoki srca
- nenormalni rezultati krvnih testov prostate 'PSA'
- nenormalni rezultati krvnih testov bilirubina, snovi, ki nastaja ob nenormalni razgradnji rdečih krvničk
- nenormalni rezultati krvnih testov kreatinina, snovi, ki se izloča v urin, ter meritev ledvičnih funkcij
- povečanje telesne mase
- vročina
- krvavitev iz nosu

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spedra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije Kaj vsebuje zdravilo Spedra

- Zdravilna učinkovina je avanafil. Ena tableta vsebuje 200 mg avanafila.
- Druge sestavine zdravila so manitol, fumarna kislina, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilceluloza, malo substituirana kalcijev karbonat, magnezijev stearat in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Spedra in vsebina pakiranja

Zdravilo Spedra je blede rumena ovalna tableta z vtisnjeno oznako „200“ na eni strani. Tablete so na voljo v perforiranem pretisnem omotuv za enkratni odmerek, ki vsebujejo 2x1, 4x1, 8x1 ali 12x1 tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611Luxembourg, Luksemburg

Izdelovalec:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Nemčija

ali

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”

ЕООД

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika

s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.

Tel: +352 264976

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom

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

To navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.