

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 50 mg avanafila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih muškaraca

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

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Primjena u muškaraca s dijabetesom

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

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

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Primjena avanafila kontraindicirana je u:

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

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

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

Bolesnici s gubitkom vida na jednom oku zbog nearterijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Kardiovaskularni status

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

Priapizam

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

Smetnje vida

Prijavljena su oštećenja vida povezana s primjenom inhibitora PDE5, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) i slučajeve nearerijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

Učinak na krvarenje

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

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

Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

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

Istodobna primjena alfa blokatora

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

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazu hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanfila.

- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.
- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Istodobno uzimanje alkohola

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

Populacije koje nisu ispitane

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

Nitrati

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

Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka

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

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil (vidjeti dio 4.4).

Alfa blokatori

Hemodinamičke interakcije s doksazosinom i tamsulozinom ispitane su u zdravih ispitanika u ukriženom ispitivanju koje je obuhvaćalo dva razdoblja. U bolesnika koji su primali stabilno liječenje doksazosinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, nakon doziranja avanafila bilo je 2,5 mmHg odnosno 6,0

mmHg. Ukupno 7/24 ispitanika imalo je vrijednosti ili smanjenja u odnosu na početne vrijednosti koje su bile od potencijalnog kliničkog značaja nakon doziranja avanafila (vidjeti dio 4.4).

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

Antihipertenzivi osim alfa blokatora

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placebom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60% (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

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

Druga liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Učinci drugih lijekova na avanafil

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

Inhibitori CYP3A4

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

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je C_{max} i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

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

Supstrati CYP3A4

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

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

Induktori citokroma P450

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

Učinci avanafila na druge lijekove

Inhibicija citokroma P450

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

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

Indukcija citokroma P450

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

Transporteri

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

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

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

Riocigvat

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

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

Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

Plodnost

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)			
Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			gripa nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava			sezonska alergija
Poremećaji metabolizma i prehrane			giht
Psihijatrijski poremećaji			nesanica preuranjena ejakulacija neprikladni afekt
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica somnolencija	psihomotorna hiperaktivnost

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

Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

Nearerijska anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) i iznenadni gubitak sluha prijavljeni su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim

inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav, pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.

ATK oznaka: G04BE10

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

U ispitivanju u kojemu se provodila pletizmografija penisa (RigiScan), avanafil u dozi od 200 mg izazvao je u nekih muškaraca erekcije koje su se smatrale dovoljnim za penetraciju (60% ukrućenosti

prema RigiScanu) već 20 minuta nakon doziranja i sveukupni odgovor tih ispitanika na avanafil bio je statistički značajan u usporedbi s placebom u vremenskom intervalu od 20 – 40 minuta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Druge posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski ili PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 4x1, 8x1 i 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/001-003
EU/1/13/841/012-014

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 100 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 100 mg avanafila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Blijedožute ovalne tablete s oznakom „100” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih muškaraca

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

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Primjena u muškaraca s dijabetesom

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

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

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Primjena avanfila kontraindicirana je u:

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

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

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

Bolesnici s gubitkom vida na jednom oku zbog nearterijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira je li ta epizoda bila povezana s prethodnom izloženošću inhibitoru PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Kardiovaskularni status

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

Priapizam

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

Smetnje vida

Prijavljena su oštećenja vida povezana s primjenom inhibitora PDE5, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) i slučajeve nearerijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

Učinak na krvarenje

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

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

Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

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

Istodobna primjena alfa blokatora

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

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazuju hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanafila.
- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.

- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Istodobno uzimanje alkohola

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

Populacije koje nisu ispitane

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

Nitrati

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

Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka

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

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil (vidjeti dio 4.4).

Alfa blokatori

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

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

Antihipertenzivi osim alfa blokatora

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placebom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60% (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

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

Druga liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Učinci drugih lijekova na avanafil

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

Inhibitori CYP3A4

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

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je C_{max} i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

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

Supstrati CYP3A4

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

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

Induktori citokroma P450

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

Učinci avanafila na druge lijekove

Inhibicija citokroma P450

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

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

Indukcija citokroma P450

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

Transporteri

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

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

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

Riocigvat

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

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

Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

Plodnost

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)			
Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			gripa nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava			sezonska alergija
Poremećaji metabolizma i prehrane			giht
Psihijatrijski poremećaji			nesanica preuranjena ejakulacija neprikladni afekt
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica somnolencija glavobolja prouzročena sinusima	psihomotorna hiperaktivnost

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

Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

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

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav, pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.

ATK oznaka: G04BE10

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Druge posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Nakon avanafila u dozi od 200 mg izloženost 4 sata poslije doze bila je niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s ispitanikom s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna koncentracija i izloženost bile su slične onima opaženim nakon što su ispitanici s normalnom funkcijom jetre primili djelotvornu dozu avanafila od 100 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

U trudnih štakorica, nisu opaženi dokazi za teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 15 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m² u ispitnika od 60 kg). Pri dozama toksičnim za majke od 1000 mg/kg/dan (približno 49 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m²), tjelesna težina fetusa se smanjila ali bez znakova teratogenosti. U trudnih kunića, teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost nisu opaženi pri dozama do 240 mg/kg/dan (približno 23 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m²). U ispitivanju na kunićima, toksičnost u majki opažena je pri dozi od 240 mg/kg/dan.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, mladunci su pokazali perzistentna smanjenja u tjelesnoj težini pri dozi od 300 mg/kg/dan i višoj (otprilike 15 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m²) i odgođen spolni razvoj pri dozi od 600 mg/kg/dan (približno 29 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski ili PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 2x1, 4x1, 8x1 i 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/004-007
EU/1/13/841/015-018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg avanafila.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Da bi Spedra bila djelotvorna, potrebna je seksualna stimulacija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Primjena u odraslih muškaraca

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

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Primjena u muškaraca s dijabetesom

U muškaraca s dijabetesom nisu potrebne prilagodbe doze.

Pedijatrijska populacija

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

Primjena u bolesnika koji uzimaju druge lijekove

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

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

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

Primjena avanafila kontraindicirana je u:

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

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

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

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

Bolesnici s potvrđenim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice.

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Kardiovaskularni status

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

Priapizam

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

Smetnje vida

Prijavljena su oštećenja vida povezana s primjenom inhibitora PDE5, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR) i slučajeve nearerijske anteriorne ishemijske optičke neuropatije (NAION). Bolesniku treba savjetovati da u slučaju iznenadnih učinaka na vid prekine uzimanje Spedre i odmah zatraži mišljenje liječnika (vidjeti dio 4.3).

Učinak na krvarenje

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

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

Smanjenje ili iznenadni gubitak sluha

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

Istodobna primjena alfa blokatora

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

- Prije nego što započnu uzimati Spedru, bolesnici moraju biti stabilni na terapiji alfa blokatorima. Za bolesnike koji pokazu hemodinamičku nestabilnost na terapiji samo alfa blokatorima, imaju povećan rizik od simptomatske hipotenzije uz istodobnu primjenu avanfila.

- U onih bolesnika koji su stabilni na terapiji alfa blokatorima, primjenu avanafila treba započeti najnižom dozom od 50 mg.
- U onih bolesnika koji već uzimaju optimiziranu dozu Spedre, terapiju alfa blokatorima treba započeti najnižom dozom. Kada se uzima avanafil, postupni povišenje doze alfa blokatora može biti povezano s daljnjim snižavanjem krvnog tlaka.
- Na sigurnost kombinirane primjene avanafila i alfa blokatora mogu utjecati druge varijable, uključujući gubitak intravaskularnog volumena i druge antihipertenzivne lijekove.

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

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

Istodobna primjena drugih liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Istodobno uzimanje alkohola

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

Populacije koje nisu ispitane

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal za farmakodinamičke interakcije s avanafilom

Nitrati

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

Lijekovi za snižavanje sistemskog krvnog tlaka

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

Bolesnici s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. aortna stenoza, idiopatska hipertrofična subaortna stenoza) i oni s teško oštećenom autonomnom kontrolom krvnog tlaka mogu biti posebno osjetljivi na djelovanje vazodilatatora uključujući avanafil (vidjeti dio 4.4).

Alfa blokatori

Hemodinamičke interakcije s doksazosinom i tamsulozinom ispitane su u zdravih ispitanika u ukriženom ispitivanju koje je obuhvaćalo dva razdoblja. U bolesnika koji su primali stabilno liječenje doksazosinom, za placebo oduzeta srednja vrijednost maksimalnih smanjenja sistoličkog krvnog tlaka u stojećem i ležećem položaju na leđima, nakon doziranja avanafila bilo je 2,5 mmHg odnosno 6,0

mmHg. Ukupno 7/24 ispitanika imalo je vrijednosti ili smanjenja u odnosu na početne vrijednosti koje su bile od potencijalnog kliničkog značaja nakon doziranja avanafila (vidjeti dio 4.4).

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

Antihipertenzivi osim alfa blokatora

Provedeno je kliničko ispitivanje kako bi se procijenio učinak avanafila na pojačavanje djelovanja odabranih antihipertenzivnih lijekova (amlodipina i enalapрила) na sniženje krvnog tlaka. Rezultati su pokazali srednju vrijednost maksimalnog sniženja krvnog tlaka u ležećem položaju na leđima od 2/3 mmHg u usporedbi s placebom uz enalapril i 1/-1 mmHg uz amlodipin, kada su se primjenjivali istodobno s avanafilom. Postojala je statistički značajna razlika u maksimalnom smanjenju od početnih vrijednosti u dijastoličkom krvnom tlaku u ležećem položaju na leđima samo uz enalapril i avanafil, a one su se vratile na početne vrijednosti 4 sata nakon doze avanafila. U obje skupine, jedan je ispitanik imao sniženje krvnog tlaka bez simptoma hipotenzije, što se povuklo unutar 1 sata od nastupa. Avanafil nije imao učinka na farmakokinetiku amlodipina, ali je amlodipin povećao maksimalnu i ukupnu izloženost avanafila za 28% odnosno 60% (vidjeti dio 4.4).

Alkohol

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

Druga liječenja za erektilnu disfunkciju

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

Učinci drugih lijekova na avanafil

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

Inhibitori CYP3A4

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

Eritromicin (500 mg dvaput dnevno), umjereni inhibitor CYP3A4, povećao je C_{max} i AUC jednokratne doze avanafila od 200 mg približno 2 puta odnosno 3 puta i produljio poluvijek avanafila na približno 8 sati. Očekuje se da će drugi umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir i verapamil) imati slične učinke. Posljedično tome, maksimalna preporučena doza avanafila je 100 mg, i ne smije se prijeći jednom u svakih 48 sati u bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A4 (vidjeti dio 4.2).

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

Supstrati CYP3A4

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

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

Induktori citokroma P450

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

Učinci avanafila na druge lijekove

Inhibicija citokroma P450

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

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

Indukcija citokroma P450

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

Transporteri

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

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

Utjecaj avanafila na druge transportere nije poznat.

Riocigvat

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Spedra nije indicirana za primjenu u žena.

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

Dojenje

Nema podataka o primjeni avanafila tijekom dojenja.

Plodnost

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

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

Nuspojave (MedDRA preporučeni izraz)			
Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije			gripa nazofaringitis
Poremećaji imunološkog sustava			sezonska alergija
Poremećaji metabolizma i prehrane			giht
Psihijatrijski poremećaji			nesanica preuranjena ejakulacija neprikladni afekt
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica somnolencija	psihomotorna hiperaktivnost

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

Opis odabranih nuspojava opaženih s drugim inhibitorima PDE5

Nearerijska anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION) i iznenadni gubitak sluha prijavljeni su u malom broju slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i u kliničkim ispitivanjima s drugim

inhibitorima PDE5. Tijekom kliničkih ispitivanja avanafila nije bilo prijavljenih slučajeva (vidjeti dio 4.4).

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

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na mokraćni sustav, pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije.

ATK oznaka: G04BE10

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

U ispitivanju u kojemu se provodila pletizmografija penisa (RigiScan), avanafil u dozi od 200 mg izazvao je u nekih muškaraca erekcije koje su se smatrale dovoljnima za penetraciju (60% ukrućenosti

prema RigiScanu) već 20 minuta nakon doziranja i sveukupni odgovor tih ispitanika na avanafil bio je statistički značajan u usporedbi s placebom u vremenskom intervalu od 20 – 40 minuta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

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

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

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

Druge posebne populacije

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Nakon avanafila u dozi od 200 mg izloženost 4 sata poslije doze bila je niža u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) u usporedbi s ispitanikom s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna koncentracija i izloženost bile su slične onima opaženim nakon što su ispitanici s normalnom funkcijom jetre primili djelotvornu dozu avanafila od 100 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

U trudnih štakorica, nisu opaženi dokazi za teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost pri dozama do 300 mg/kg/dan (približno 15 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m² u ispitanika od 60 kg). Pri dozama toksičnim za majke od 1000 mg/kg/dan (približno 49 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m²), tjelesna težina fetusa se smanjila ali bez znakova teratogenosti. U trudnih kunića, teratogenost, embriotoksičnost ili fetotoksičnost nisu opaženi pri dozama do 240 mg/kg/dan (približno 23 puta veća doza od MRHD na bazi mg/m²). U ispitivanju na kunićima, toksičnost u majki opažena je pri dozi od 240 mg/kg/dan.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, mladunci su pokazali perzistentna smanjenja u tjelesnoj težini pri dozi od 300 mg/kg/dan i višoj (otprilike 15 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m²) i odgođen spolni razvoj pri dozi od 600 mg/kg/dan (približno 29 puta većoj dozi od MRHD na bazi mg/m²).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/aluminijski ili PVC/PVDC/aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 2x1, 4x1, 8x1 i 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/008-011
EU/1/13/841/019-022

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. lipnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

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

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

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

ili

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

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 50 mg tablete
avanafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg avanafila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

4x1 tableta
8x1 tableta
12x1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/001 4x1 tableta
EU/1/13/841/002 8x1 tableta
EU/1/13/841/003 12x1 tableta
EU/1/13/841/012 4x1 tableta
EU/1/13/841/013 8x1 tableta
EU/1/13/841/014 12x1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 50 mg tablete
avanafil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini Luxembourg

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 100 mg tablete
avanafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg avanafila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/004 2x1 tableta
EU/1/13/841/005 4x1 tableta
EU/1/13/841/006 8x1 tableta
EU/1/13/841/007 12x1 tableta
EU/1/13/841/015 2x1 tableta
EU/1/13/841/016 4x1 tableta
EU/1/13/841/017 8x1 tableta
EU/1/13/841/018 12x1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 100 mg tablete
avanafil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini Luxembourg

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Spedra 200 mg tablete
avanafil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg avanafila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

EU/1/13/841/008 4x1 tableta
EU/1/13/841/009 8x1 tableta
EU/1/13/841/010 12x1 tableta
EU/1/13/841/011 2x1 tableta
EU/1/13/841/019 2x1 tableta
EU/1/13/841/020 4x1 tableta
EU/1/13/841/021 8x1 tableta
EU/1/13/841/022 12x1 tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Spedra 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Spedra 200 mg tablete
avanafil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Menarini Luxembourg

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Spedra 50 mg tablete avanafil

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Spedra i za što se koristi

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

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

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

Nemojte uzimati lijek Spedra:

- ako ste alergični na avanafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate „nitratsne” lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amilnitrit ili gliceril trinitrat; Spedra može povećati učinke tih lijekova i jako sniziti Vaš krvni tlak
- ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir ili atazanavir
- ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin
- ako imate ozbiljni srčani problem

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

Teškoće s vidom ili sluhom

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

Ako tijekom uzimanja lijeka Spedra osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek Spedra i odmah se obratite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Spedra

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

Osobito je važno da obavijestite liječnika i ne uzimate Spedru ako uzimate „nitratne” lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amil nitrit ili gliceril trinitrat. Pokazalo se da Spedra povećava učinke tih lijekova i jako snižuje krvni tlak. Također, nemojte uzimati Spedru ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ili atazanavir ili ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itraconazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin (pogledajte početak dijela 2, „Nemojte uzimati lijek Spedra”).

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

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

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

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

Spedra s pićem i alkoholom

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

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

Plodnost

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako uzimati lijek Spedra

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

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

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

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

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

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

- gripa
- bolest nalik gripi
- pun nos ili curenje nosa
- peludna groznica
- začepljenost nosa, sinusa ili gornjeg dijela dišnih puteva
- giht

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Spedra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spedra sadrži

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

Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „50” na jednoj strani. Tablete se nalaze u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama koja sadrže 4x1, 8x1, ili 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

ili

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Spedra 100 mg tablete

avanafil

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Spedra i za što se koristi

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

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

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

Nemojte uzimati lijek Spedra:

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

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

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

Teškoće s vidom ili sluhom

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

Ako tijekom uzimanja lijeka Spedra osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek Spedra i odmah se obratite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Spedra

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

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

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

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

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

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

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

Spedra s pićem i alkoholom

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

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

Plodnost

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako uzimati lijek Spedra

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

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

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

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

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

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Spedra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spedra sadrži

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

Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „100” na jednoj strani. Tablete se nalaze u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama koja sadrže 2x1, 4x1, 8x1, ili 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

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

ili

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Spedra 200 mg tablete

avanafil

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Spedra i za što se koristi

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

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

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Spedra

Nemojte uzimati lijek Spedra:

- ako ste alergični na avanafil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako uzimate „nitratre“ lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amilnitrit ili gliceril trinitrat; Spedra može povećati učinke tih lijekova i jako sniziti Vaš krvni tlak
- ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir ili atazanavir
- ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itraconazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin

- ako imate ozbiljni srčani problem
- ako ste imali moždani udar ili srčani udar u zadnjih 6 mjeseci
- ako imate snižen krvni tlak ili povišen krvni tlak koji ne kontrolirate lijekovima
- ako imate bol u prsima (angina) ili dobijete bol u prsima za vrijeme spolnog odnosa
- ako imate ozbiljan problem s jetrom ili bubrezima
- ako imate gubitak vida na jednom oku zbog nedovoljnog priljeva krvi u oko (nearterijska ishemijska optička neuropatija [NAION])
- ako u Vašoj obitelji postoje neki ozbiljni problemi s očima (kao retinitis pigmentosa)
- ako uzimate riocigvat. Taj lijek se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. visokog krvnog tlaka u plućima zbog krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5 pojačavaju učinak tog lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat, ili niste sigurni, obratite se svom liječniku.

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

Upozorenja i mjere opreza

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

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

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

Teškoće s vidom ili sluhom

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

Ako tijekom uzimanja lijeka Spedra osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek Spedra i odmah se obratite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Spedra

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

Osobito je važno da obavijestite liječnika i ne uzimate Spedru ako uzimate „nitratne” lijekove za bolove u prsima (angina), kao što su amil nitrit ili gliceril trinitrat. Pokazalo se da Spedra povećava učinke tih lijekova i jako snizuje krvni tlak. Također, nemojte uzimati Spedru ako uzimate lijekove protiv HIV-a ili AIDS-a kao što su ritonavir, indinavir, sakvinavir, nelfinavir ili atazanavir ili ako uzimate lijekove protiv gljivičnih infekcija kao što su ketokonazol, itrakonazol ili vorikonazol ili određene antibiotike protiv bakterijskih infekcija, kao što su klaritromicin ili telitromicin (pogledajte početak dijela 2. „Nemojte uzimati lijek Spedra”).

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

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

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

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

Spedra s pićem i alkoholom

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

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

Plodnost

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

3. Kako uzimati lijek Spedra

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

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

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

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

Ako uzmete više lijeka Spedra nego što ste trebali

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

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

4. Moguće nuspojave

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

Ozbiljne nuspojave

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

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

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

Ostale nuspojave uključuju:

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

- glavobolja
- crvenilo uz osjećaj vrućine
- začepljen nos

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

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

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

- gripa
- bolest nalik gripi
- pun nos ili curenje nosa
- peludna groznica

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Spedra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Spedra sadrži

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

Kako Spedra izgleda i sadržaj pakiranja

Spedra je blijedožuta ovalna tableta, s oznakom „200” na jednoj strani. Tablete se nalaze u perforiranim blister pakiranjima s jediničnim dozama koja sadrže 2x1, 4x1, 8x1, ili 12x1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Proizvođač:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Njemačka

ili

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Francuska

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

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<https://www.ema.europa.eu>.