

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Spedra 50 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 50 mg avanafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bledožlté oválne tablety s vytlačeným číslom „50“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na to, aby bola Spedra účinná, je potrebná sexuálna stimulácia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Použitie u dospelých mužov*

Odporúčaná dávka je 100 mg užívaná podľa potreby približne 15 až 30 minút pred sexuálnou aktivitou (pozri časť 5.1). Na základe individuálnej účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na maximálnu dávku 200 mg alebo znížiť na 50 mg. Maximálna odporúčaná frekvencia dávkovania je raz denne. Reakcia na liečbu si vyžaduje sexuálnu stimuláciu.

#### Osobitné populácie

##### *Starší (≥ 65 rokov)*

U starších pacientov nie sú potrebné úpravy dávky. O starších pacientoch vo veku 70 rokov a vyššom sú k dispozícii len obmedzené údaje.

##### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min) nie sú potrebné úpravy dávky. Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min., ale  $< 80$  ml/min.), ktorí boli zaradení do štúdií fázy 3, sa preukázala znížená účinnosť v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

##### *Poškodenie pečene*

Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) sa má liečba začať s minimálnou účinnou dávkou a dávkovanie sa má prispôbiť podľa tolerancie.

#### *Použitie u mužov s cukrovkou*

U diabetických pacientov nie sú potrebné úpravy dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku Spedra sa netýka pediatrickej populácie v indikácii erektilnej dysfunkcie.

#### *Použitie u pacientov užívajúcich iné lieky*

##### *Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4*

Súbežné užívanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nelfinaviru, sakinaviru a telitromycínu) je kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

V prípade pacientov súbežne liečených stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane erytromycínu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu) nemá maximálna odporúčaná dávka avanafilu presiahnuť 100 mg s intervalom aspoň 48 hodín medzi dávkami (pozri časť 4.5).

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Ak sa Spedra užíva s jedlom, nástup pôsobenia môže byť v porovnaní s užitím v sýtom stave oddialený (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti užívajúci akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donorov oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie inhibítorov 5-fosfodiesterázy (PDE5), vrátane avanafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát je kontraindikované, pretože potenciálne môže viesť k epizódam symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5).

Lekári majú pred predpísaním lieku Spedra zvážiť potenciálne riziko sexuálnej aktivity pre srdce u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Užívanie avanafilu je kontraindikované u:

- pacientov, ktorí mali infarkt myokardu, mozgovú príhodu alebo život ohrozujúcu arytmiu v priebehu posledných 6 mesiacov,
- pacientov s pokojovou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) alebo hypertenziou (krvný tlak > 170/100 mmHg),
- pacientov s nestabilnou angínou pectoris, angínou pectoris počas sexuálneho styku alebo kongestívnym zlyhaním srdca kategorizovaným ako trieda 2 alebo vyššia podľa organizácie New York Heart Association.

Pacienti so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C).

Pacienti so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) bez ohľadu na to, či tento prípad súvisel s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom PDE5, alebo nie (pozri časť 4.4).

Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice.

Pacienti užívajúci silné inhibítory enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nefinaviru, sakinaviru a telitromycínu) (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred uvažovaním o farmakologickej liečbe je potrebné vyhodnotiť lekársku anamnézu a uskutočniť lekársku prehliadku na účely diagnostiky erektilnej dysfunkcie a určenia potenciálnych základných príčin.

##### Kardiovaskulárny stav

Pred začiatkom akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári posúdiť kardiovaskulárny stav svojich pacientov, pretože so sexuálnou aktivitou je spojené určité riziko pre srdce (pozri časť 4.3). Avanafil má vazodilatačné vlastnosti spôsobujúce mierny a prechodný pokles krvného tlaku (pozri časť 4.5), takže zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3). Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou, môžu byť citliví na účinky vazodilatátorov vrátane inhibítorov PDE5.

##### Priapizmus

Pacienti, u ktorých erekcia trvá 4 hodiny alebo dlhšie (priapizmus), majú dostať pokyn, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa priapizmus nezačne ihneď liečiť, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie. Avanafil sa má používať opatrne u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (napríklad s anguláciou, kavernóznou fibrózou alebo Peyronieho ochorením) a u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu byť predispozíciou k priapizmu (napríklad kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

##### Problémy so zrakom

Bolí hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR), a prípady neareritickéj prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) v spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Pacientom treba odporučiť, aby v prípade náhlych porúch zraku prestali užívať Spedru a ihneď vyhľadali lekára (pozri časť 4.3).

##### Účinok na krvácanie

Zo štúdií *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami vyplýva, že inhibítory PDE5 nemajú účinok na samotnú agregáciu krvných doštičiek, ale pri supratherapeutických dávkach zosilňujú antiagregačný účinok donora oxidu dusnatého nitroprusidu sodného. Nezdá sa, že by inhibítory PDE5 samostatne alebo v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou mali vplyv na dobu krvácania u ľudí.

Nie sú dostupné žiadne informácie o bezpečnosti podávania avanafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnym peptickým vredom. Avanafil sa má preto týmto pacientov podávať až po dôkladnom posúdení pomeru prínosu a rizika.

##### Zhoršený sluch alebo náhla strata sluchu

V prípade náhleho zhoršenia sluchu alebo straty sluchu sa má pacientom poradiť, aby prestali užívať inhibítory PDE5 vrátane avanafilu a vyhľadali okamžitú lekársku pomoc. Výskyt týchto udalostí, ktoré môžu sprevádzať tinitus a závraty, bol hlásený v dočasnom spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Nie je možné určiť, či tieto udalosti priamo súvisia s užívaním inhibítorov PDE5, alebo s inými faktormi.

##### Súbežné užívanie alfa-blokátorov

Súbežné užívanie alfa-blokátorov a avanafilu môže u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii v dôsledku prídavných vazodilatačných účinkov (pozri časť 4.5). Je potrebné zobrať do úvahy nasledujúce aspekty:

- Pred začiatkom užívania lieku Spedra majú mať pacienti stabilizovanú liečbu alfa-blokátormi. Pacientom, u ktorých sa pri samostatnej liečbe alfa-blokátormi prejavuje hemodynamická nestabilita, hrozí pri súbežnom užívaní avanafilu zvýšené riziko symptomatickej hypotenzie.

- U pacientov so stabilizovanou liečbou alfa-blokátormi sa má avanafil začať podávať v najnižšej dávke 50 mg.
- U pacientov, ktorí už užívajú optimalizovanú dávku lieku Spedra, sa má liečba alfa-blokátormi začať podávať v najnižšej dávke. Postupné zvyšovanie dávky alfa-blokátora môže byť spojené s ďalším znížením krvného tlaku pri užívaní avanafilu.
- Bezpečnosť kombinovaného užívania avanafilu a alfa-blokátorov môžu ovplyvniť aj iné premenné vrátane deplécie intravaskulárneho objemu a iných antihypertenzívnych liekov.

#### Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4

Súbežné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je napríklad ketokonazol alebo ritonavir, je kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Súbežné užívanie iných liekov na erektilnú dysfunkciu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií lieku Spedra a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali. Pacienti majú dostať informáciu, aby Spedru v týchto kombináciách neužívali.

#### Súbežné užívanie alkoholu

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, že súbežné užívanie avanafilu a alkoholu môže zvýšiť pravdepodobnosť hypotenzie, závratov alebo synkopy. Lekári majú takisto poradiť pacientom, čo majú robiť v prípade symptómov posturálnej hypotenzie.

#### Neskúmané populácie

Avanafil sa neskúmal u pacientov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku úrazu miechy alebo iných neurologických porúch ani u pacientov so závažným poškodením obličiek a pečene.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Potenciál farmakodynamických interakcií s avanafilom

##### *Nitráty*

Preukázalo sa, že avanafil zvyšuje hypotenzívne účinky nitrátov u zdravých pacientov v porovnaní s placebom. Predpokladá sa, že je to dôsledkom kombinovaných účinkov nitrátov a avanafilu na dráhu oxidu dusnatého/cGMP. Podávanie avanafilu pacientom užívajúcim akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donora oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) je preto kontraindikované. U pacientov, ktorí užili avanafil v priebehu posledných 12 hodín a u ktorých sa podanie nitrátu považuje za lekárske nevyhnutné v život ohrozujúcej situácii, je zvýšená pravdepodobnosť výrazného a potenciálne nebezpečného poklesu krvného tlaku. Aj za týchto okolností sa nitráty majú podávať len pod dôkladným lekárskeym dohľadom s vhodným hemodynamickým monitorovaním (pozri časť 4.3).

##### *Lieky znižujúce systémový krvný tlak*

Avanafil môže ako vazodilatátor znižovať systémový krvný tlak. Ak sa Spedra používa v kombinácii s iným liekom, ktorý znižuje systémový krvný tlak, prídavné účinky môžu mať za následok symptomatickú hypotenziu (napríklad závraty, točenie hlavy, synkopa alebo skoro synkopa). V klinických skúšaní fázy III nedošlo k žiadnym udalostiam hypotenzie, ale pozorovali sa príležitostné epizódy závratov (pozri časť 4.8). V klinických skúšaní fázy III sa pozorovala jedna epizóda tzv. synkopy v prípade placebo a jedna epizóda v prípade avanafilu 100 mg.

Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou) a pacienti so závažne narušenou autonómnou kontrolou krvného tlaku môžu byť mimoriadne citliví na účinky vazodilatátorov vrátane avanafilu (pozri časť 4.4).

##### *Alfa-blokátory*

Hemodynamické interakcie s doxazosínom a tamsulozínom sa skúmali u zdravých pacientov v skríženom skúšaní s dvoma obdobiami. U pacientov dostávajúcich stabilnú liečbu doxazosínom bol po odrataní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v stoj a v ľahu na chrbte

po podaní dávky avanafilu 2,5 mmHg, resp. 6,0 mmHg. Celkovo sa u 7/24 pacientov po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcej stabilnú liečbu tamsulozínom bol po odrátaní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v ľahu a v ľahu na chrbte po podaní dávky avanafilu 3,6 mmHg, resp. 3,1 mmHg. U 5/24 pacientov sa po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty krvného tlaku alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

#### *Antihypertenzíva iné ako alfa-blokátory*

Uskutočnila sa klinická štúdia na vyhodnotenie účinku avanafilu na zosilnenie účinkov znižovania krvného tlaku vybraných antihypertenzívnych liekov (amlodipín a enalapril). Na základe výsledkov sa preukázal priemerný maximálny pokles krvného tlaku v ľahu na chrbte o 2/3 mmHg v porovnaní s placebom pri podávaní enalaprilu a o 1/-1 mmHg pri podávaní amlodipínu, keď sa súbežne podával avanafil. Zistil sa štatisticky významný rozdiel v maximálnom poklese diastolického krvného tlaku v ľahu na chrbte oproti hodnotám na začiatku liečby v prípade podávania len enalaprilu a avanafilu. Tlak sa po 4 hodinách od podania avanafilu vrátil na hodnotu na začiatku liečby. V oboch kohortách sa u jedného pacienta vyskytol pokles krvného tlaku bez symptómov hypotenzie, ktorý zmizol v priebehu 1 hodiny od nástupu. Avanafil nemal žiadny účinok na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu, ale amlodipín zvýšil maximálne a celkové vystavenie avanafilu o 28 %, resp. 60 % (pozri časť 4.4).

#### *Alkohol*

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie. V jednodávkovej trojramennej skríženej štúdií, v rámci ktorej sa vyhodnocovali zdraví pacienti bolo priemerné maximálne zníženie diastolického krvného tlaku výrazne vyššie po podaní avanafilu v kombinácii s alkoholom ako po podaní samotného avanafilu (3,2 mmHg) alebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (pozri časť 4.4).

#### *Iné lieky na erektilnú dysfunkciu*

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií avanafilu a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali (pozri časť 4.4).

#### Účinky iných látok na avanafil

Avanafil je substrát enzýmu CYP3A4 a je týmto enzýmom v prevažnej miere metabolizovaný. Štúdiami sa preukázalo, že lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu zvyšovať vystavenie avanafilu (pozri časť 4.2).

#### *Inhibitory enzýmu CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a vystavenie (AUC) avanafilu 3-násobne, resp. 14-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Ritonavir (600 mg dvakrát denne), mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, ktorý inhibuje aj enzým CYP2C9, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 13-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Očakáva sa, že ďalšie silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, nefazodón, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telitromycín) budú mať podobné účinky. Spoločné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 je preto kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Erytromycín (500 mg dvakrát denne), stredne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 3-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 8 hodín. Očakáva sa, že ďalšie stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) budú mať podobné účinky. U pacientov súbežne užívajúcich stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 preto maximálna odporúčaná dávka avanafilu nemá prekročiť 100 mg raz za 48 hodín (pozri časť 4.2).

Hoci špecifické interakcie sa neskúmali, iné inhibítory enzýmu CYP3A4 vrátane grapefruitovej šťavy by pravdepodobne zvýšili vystavenie avanafilu. Pacientov je potrebné upozorniť, aby v priebehu 24 hodín pred užitím avanafilu nepili grapefruitovú šťavu.

#### *Substrát enzýmu CYP3A4*

Amlodipín (5 mg denne) zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu o približne 28 %, resp. 60 %. Tieto zmeny vystavenia sa nepovažujú za klinicky významné. Jedna dávka avanafilu nemala žiadny účinok na hladinu amlodipínu v plazme.

Špecifické interakcie avanafilu s rivaroxabanom a apixabanom (oba sú substráty enzýmu CYP3A4) sa sice neskúmali, ale interakcia sa neočakáva.

#### *Induktory cytochrómu P450*

Potenciálny účinok induktorov CYP, najmä induktorov enzýmu CYP3A4 (napríklad bosentan, karbamazepín, efavirenz, fenobarbital a rifampicín), na farmakokinetické vlastnosti a účinnosť avanafilu sa neskúmal. Súbežné užívanie avanafilu a induktora CYP sa neodporúča, pretože môže znižovať účinnosť avanafilu.

#### Účinky avanafilu na iné lieky

##### *Inhibícia cytochrómu P450*

Štúdiami *in vitro* s avanafilom na ľudských pečeňových mikrozómoch sa preukázal zanedbateľný potenciál liekových interakcií s enzýmami CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. V prípade metabolitov avanafilu (M4, M16 a M27) sa takisto preukázala minimálna inhibícia enzýmov CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by mal avanafil výrazný účinok na iné lieky metabolizované týmito enzýmami.

Keďže na základe údajov *in vitro* sa identifikovali potenciálne interakcie avanafilu s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, uskutočnili sa ďalšie klinické štúdie s použitím omeprazolu, rosiglitazónu a desipramínu, v ktorých sa nezistili klinicky významné interakcie s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

##### *Indukcia cytochrómu P450*

Výskum potenciálnej indukcie enzýmov CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanafilom na primárnych ľudských hepatocytoch *in vitro* neodhalil žiadne potenciálne interakcie pri klinicky významných koncentráciách.

##### *Transportéry*

Na základe výsledkov štúdií *in vitro* sa preukázal slabý potenciál avanafilu pôsobiť ako substrát P-gp a inhibítor P-gp s digoxínom ako substrátom pri nižších koncentráciách, ako bola vypočítaná koncentrácia v čreve. Potenciál avanafilu narúšať transport iných liekov sprostredkovaný P-gp nie je známy.

Na základe výsledkov *in vitro* štúdií môže byť avanafil v klinicky relevantných koncentráciách inhibítorom BCRP (jedného zo skupiny ATP-viažúcich transportérov).

V klinicky relevantných koncentráciách avanafil nie je inhibítorom transportérov organických aniónov OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, transportérov organických katiónov OCT 1, OCT 2 a BSEP (exportná pumpa žlčových solí).

Vplyv avanafilu na iné transportéry nie je známy.

##### *Riociguát*

Predklinické štúdie ukázali aditívny účinok na zníženie krvného tlaku, keď boli inhibítory PDE5 kombinované s riociguátom. V klinických štúdiách, riociguát preukázal, že zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V študovanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o výhodnom klinickom účinku tejto kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane avanafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3.).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Spedra nie je indikovaná na použitie u žien.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu u gravidných žien. Štúdiami na zvieratách sa nepreukázali priame alebo nepriame účinky na graviditu, vývin embrya/plodu, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

### Laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu počas laktácie.

### Fertilita

Nezistil sa žiadny účinok na pohyblivosť alebo morfológiu spermií po jednej perorálnej dávke avanafilu 200 mg u zdravých dobrovoľníkov.

V klinickej štúdií vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch a dospelých mužoch s miernou erektilnou dysfunkciou, denné podávanie perorálnych dávok 100 mg avanafilu v priebehu 26 týždňov, nebolo spojené s nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo morfológiu spermií.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spedra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže v klinických skúšaníach s avanafilom boli hlásené závraty a zmenené videnie, pacienti majú predtým, ako budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, poznať svoju reakciu na liek Spedra.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lieku Spedra je založený na 2 566 pacientoch vystavených avanafilu počas programu klinického vývoja. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách boli bolesť hlavy, sčervenenie, kongescia nosa a prínosových dutín a bolesť chrbta. Celkovo boli nežiaduce udalosti a nežiaduce reakcie u pacientov liečených avanafilom častejšie u pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) < 25 (pacienti s normálnym BMI).

V dlhodobej klinickej štúdií percento pacientov, u ktorých sa prejavili nežiaduce reakcie, klesalo so stúpajúcou dĺžkou vystavenia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach na základe frekvencie podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			Chrípka Nazofaryngitída
Poruchy imunitného systému			Sezónna alergia
Poruchy metabolizmu a výživy			Dna



<b>Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)</b>			
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
<b>Psychické poruchy</b>			Nespavosť Predčasná ejakulácia Neprimeraný pocit
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť Bolesť prínosových dutín	Psychomotorická hyperaktivita
<b>Poruchy oka</b>		Rozmazané videnie	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Palpitácie	Angína pectoris Tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	Sčervenenie	Návaly tepla	Hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Kongescia nosa	Kongescia prínosových dutín Námahové dyspnoe	Rinorea Kongescia horných dýchacích ciest Epistaxa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Dyspepsia Nauzea Vracanie Žalúdočné ťažkosti	Suchosť v ústach Gastritída Bolesť v spodnej časti brucha Hnačka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			Vyrážka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesť chrbta Stuhnutosť svalstva	Bolesť v bokoch Myalgia Svalové kŕče
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Polakizúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Porucha penisu Spontánna erekcia penisu Svrbenie genitálií
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava	Asténia Bolesť hrudníka Ochorenie podobné chrípke Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Abnormálny elektrokardiogram Zvýšená srdcová frekvencia	Zvýšený krvný tlak Prítomnosť krvi v moči Srdcový šelest Zvýšená hladina antigénu špecifického pre prostatu Zvýšená hmotnosť Zvýšená hladina

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
			bilirubínu v krvi Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená telesná teplota

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií pozorovaných s inými inhibítormi PDE5

V klinických skúšaníach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) a náhlejšej straty sluchu. Počas klinických skúšaníach s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov priapizmu. Počas klinických skúšaníach s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady.

V klinických skúšaníach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov hematúrie, hematospermie a penilnej hemorágie.

Po uvedení na trh iných inhibítorov PDE5 bola hlásená hypotenzia. V klinických skúšaníach s avanafilom boli hlásené závraty, symptóm, ktorý je bežným dôsledkom zníženého krvného tlaku (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Jedna dávka až 800 mg avanafilu sa podávala zdravým pacientom. Pacientom sa podávali viacnásobné denné dávky až 300 mg. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach, ale zvýšili sa ich výskyt a závažnosť.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia. Neočakáva sa, že by sa dialýzou obličiek urýchlil klírens, pretože avanafil je do veľkej miery viazaný na plazmatické proteíny a neeliminuje sa močom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, Liečivá pri poruchách erekcie.  
ATC kód:G04BE10

#### Mechanizmus účinku

Avanafil je mimoriadne selektívny a silný reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5, ktorá špecificky rozkladá cyklický guanozín monofosfát (cGMP). Keď sexuálna stimulácia spôsobí lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 avanafilom vedie k zvýšenej hladine cGMP v kavernóznom telese penisu. To vedie k uvoľneniu hladkého svalstva a prítoku krvi do tkanív penisu, čo spôsobí erekciu. Avanafil nemá žiadny účinok v neprítomnosti sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

Štúdiami *in vitro* sa preukázalo, že avanafil je mimoriadne selektívny pre PDE5. Jeho účinok na PDE5 je silnejší ako na iné známe fosfodiesterázy (> 100-násobný oproti PDE6, > 1,000-násobný oproti PDE4, PDE8 a PDE10, > 5,000-násobný oproti PDE2 a PDE7, > 10,000-násobný oproti PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil je > 100-násobne silnejší v prípade PDE5 ako v prípade PDE6, ktorá sa nachádza v sietnici a je zodpovedná za fototransdukciu. Dôležitá je približne 20 000-násobná selektivita pre PDE5 oproti PDE3, enzýmu, ktorý sa nachádza v srdci a krvných cievach, pretože PDE3 sa podieľa na kontrole kontraktibility srdca.

V pletyzmografickej štúdii penisu (RigiScan) sa erekcie spôsobené avanafilom 200 mg považovali u niektorých mužov za dostatočné na penetráciu (60 % tvrdosť podľa RigiScanu) už po 20 minútach po podaní, pričom celková reakcia týchto pacientov na avanafil bola štatisticky významná v porovnaní s placebom v časovom intervale 20 – 40 minút.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúšaní sa hodnotil účinok avanafilu na schopnosť mužov s erektilnou dysfunkciou (ED) dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na uspokojujúcu sexuálnu aktivitu. Avanafil sa hodnotil v 4 randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných paralelných skúšaní trvajúcich maximálne 3 mesiace vo všeobecnej populácii s ED, u pacientov s cukrovkou 1. alebo 2. typu a ED u pacientov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy. Štvrtá štúdia skúmala nástup účinku avanafilu v dvoch dávkach (100 a 200 mg) ako subjektívny pomer pokusov o pohlavný styk zavŕšených úspešným pohlavným stykom. Celkovo 1 774 pacientov dostalo avanafil, ktorý sa užíval podľa potreby v dávkach 50 mg (jedna štúdia), 100 mg a 200 mg (štyri štúdie) v uvedenom poradí. Pacienti dostali pokyn užiť 1 dávku lieku približne 30 minút pred začiatkom sexuálnej aktivity. Vo štvrtej štúdii dostali pacienti pokyn pokúsiť sa o pohlavný styk približne 15 minút po užití dávky lieku a sledovať nástup erotogénneho účinku avanafilu, ktorý užili podľa potreby v dávke 100 a 200 mg.

Podskupina pacientov bola navyše zaradená do otvoreného rozšíreného skúšania, v ktorom 493 pacientov dostávalo avanafil počas aspoň 6 mesiacov a 153 pacientov počas aspoň 12 mesiacov. Pacientom bol najprv priradený avanafil 100 mg, pričom kedykoľvek počas skúšania mohli požiadať o zvýšenie dávky avanafilu na 200 mg alebo o zníženie na 50 mg podľa individuálnej reakcie na liečbu.

Vo všetkých skúšaní sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie všetkých primárnych mier účinnosti pri všetkých troch dávkach avanafilu v porovnaní s placebom. Tieto rozdiely sa zachovali aj pri dlhodobej liečbe (v štúdiách so všeobecnou populáciou s erektilnou dysfunkciou, s diabetikmi s erektilnou dysfunkciou a s mužmi s erektilnou dysfunkciou po bilaterálnej nervy šetriacej radikálnej prostatektómii a v otvorenej rozšírenej štúdii).

Vo všeobecnej populácii s ED bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 47 %, 58 % a 59 % v skupinách s avanafilom 50 mg, 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 28 % v skupine s placebom.

U mužov s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 34 % a 40 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 21 % v skupine s placebom.

U mužov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 23 % a 26 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 9 % v skupine s placebom.

V štúdii Čas do nástupu účinku avanafil preukázal v porovnaní s placebom štatisticky významné zlepšenie v primárnom parametri účinnosti (priemer subjektívneho pomeru úspešnej odpovede v čase po podaní dávky lieku k SEP 3 (Sexual Encounter Profile), ktoré vyústilo do úspešného styku v 24,71 % pokusov po dávke 100 mg a 28,18 % po dávke 200 mg po približne 15 minútach po podaní lieku v porovnaní s 13,78 % v skupine s placebom.

Vo všetkých hlavných skúšaníach s avanafilom bolo percento úspešných pokusov o styk výrazne vyššie pre všetky dávky avanafilu v porovnaní s placebom. Platí to pre všetky pokusy vo všetkých skúmaných časových intervaloch po užití.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Spedra vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s erektilnou dysfunkciou (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Avanafil sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s mediánom  $T_{max}$  30 až 45 minút. Jeho farmakokinetické vlastnosti sú úmerné dávke v celom rozsahu odporúčanej dávky. Eliminuje sa prevažne pečňovým metabolizmom (hlavne enzýmom CYP3A4). Súbežné užívanie silných inhibitorov CYP3A4 (napríklad ketokonazolu a ritonaviru) je spojené so zvýšeným vystavením plazmy avanafilu (pozri časť 4.5). Terminálny polčas avanafilu je približne 6 – 17 hodín.

### Absorpcia

Avanafil sa rýchlo absorbuje. Maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme sa dosiahne v priebehu 0,5 až 0,75 hodiny po perorálnom užití na lačno. Keď sa avanafil užíva spolu s vysokotučným jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži s priemerným oneskorením  $T_{max}$  o 1,25 hodiny a priemerným znížením hodnoty  $C_{max}$  o 39 % (200 mg). Nezistil sa žiadny účinok na úroveň vystavenia (AUC). Malé zmeny hodnoty  $C_{max}$  avanafilu sa považujú za minimálne klinicky významné.

### Distribúcia

Avanafil sa z približne 99 % viaže na plazmové proteíny. Väzba na proteíny je nezávislá od celkovej koncentrácie liečiva, veku a funkcie obličiek a pečene. Nezistilo sa, že by sa avanafil hromadil v plazme pri dávke 200 mg dvakrát denne počas 7 dní. Na základe meraní obsahu avanafilu v semene zdravých dobrovoľníkov 45 – 90 minút po užití sa zistilo, že menej ako 0,0002 % podanej dávky sa môže objaviť v semene pacientov.

### Biotransformácia

Avanafil sa odbúrava predovšetkým pečňovými mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná dráha) a CYP2C9 (vedľajšia dráha). Koncentrácie hlavných cirkulujúcich metabolitov M4 a M16 v plazme sú približne 23 %, resp. 29 % materskej zlúčeniny. Metabolit M4 má profil fosfodiesterázovej selektivity podobný avanafilu a inhibičnú schopnosť pre PDE5 *in vitro* na úrovni 18 % avanafilu. M4 teda predstavuje približne 4 % celkovej farmakologickej aktivity. Metabolit M16 nepôsobil proti PDE5.

### Eliminácia

Avanafil je u ľudí vo veľkej miere metabolizovaný. Po perorálnom podaní sa avanafil vylučuje ako metabolity prevažne stolicou (približne 63 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere v moči (približne 21 % podanej perorálnej dávky).

### Ďalšie osobitné populácie

#### *Starší*

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u mladších pacientov (18 – 45 rokov). Údaje o jedincoch starších ako 70 rokov sú však obmedzené.

#### *Poškodenie obličiek*

U jedincov s miernym (klírens kreatinínu  $\geq 50 - < 80$  ml/min) a stredne závažným (klírens kreatinínu  $\geq 30 - < 50$  ml/min) poškodením obličiek sa nezmenili farmakokinetické vlastnosti jednej dávky 200 mg avanafilu. Nie sú dostupné žiadne údaje u jedincov so závažnou renálnou insuficienciou ani s chorobou obličiek v konečnom štádiu na hemodialýze.

#### *Poškodenie pečene*

U jedincov s miernym poškodením pečene (Child-Pugh A) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u jedincov s normálnou funkciou pečene po podaní jednej dávky 200 mg avanafilu.

Vystavenie 4 hodiny po dávke bolo nižšie u jedincov so stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene po podaní 200 mg avanafilu. Maximálna koncentrácia a vystavenie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali po podaní účinnej dávky avanafilu 100 mg pacientom s normálnou funkciou pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu sa neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V skúšaní týkajúcom sa fertility a skorého embryonálneho vývinu potkanov došlo pri dávke 1 000 mg/kg/deň k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, zmene estrálnych cyklov a zvýšeniu percenta abnormálnych spermií. Táto dávka spôsobila aj rodičovskú toxicitu u liečených samcov a samíc. Pri dávkach do 300 mg/kg/deň (u samcov potkanov 9-násobok vystavenia u človeka na základe hodnoty AUC pri neviazanom lieku v dávke 200 mg) sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu ani parametre spermií. Nezistili sa žiadne nálezy súvisiace s liečbou na semenníkoch myši a potkanov liečených dávkami do 600 alebo 1 000 mg/kg/deň počas 2 rokov ani žiadne nálezy na semenníkoch psov liečených avanafilom počas 9 mesiacov s vystavením 110-krát vyšším ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka (MRHD).

U gravidných potkanov sa pri dávkach do 300 mg/kg/deň (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup> u pacienta s hmotnosťou 60 kg) nezistili žiadne dôkazy teratogenicity, embryotoxicity ani fetotoxicity. Pri dávke toxickej pre matku 1 000 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) došlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodu bez príznakov teratogenicity. U gravidných králikov sa pri dávkach do 240 mg/kg/deň (približne 23-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) nepozorovala žiadna teratogenicita, embryotoxicita ani fetotoxicita. V štúdií na králikoch sa pozorovala toxicita matky pri dávke 240 mg/kg/deň.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu potkanov sa u mláďat zistil trvalý pokles telesnej hmotnosti pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) a oneskorený pohlavný vývin pri dávke 600 mg/kg/deň (približne 29-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Kyselina fumarová  
Hydroxypropylcelulóza  
Hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná  
Uhličitan vápenatý  
Magnéziumstearát  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami z PVC/PCTFE/hliníka alebo z PVC/PVDC/hliníka v škatuliach po 4x1, 8x1 a 12x1 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne špeciálne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Spedra 100 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 100 mg avanafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bledožlté oválne tablety s vytlačeným číslom „100“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na to, aby bola Spedra účinná, je potrebná sexuálna stimulácia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Použitie u dospelých mužov*

Odporúčaná dávka je 100 mg užívaná podľa potreby približne 15 až 30 minút pred sexuálnou aktivitou (pozri časť 5.1). Na základe individuálnej účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na maximálnu dávku 200 mg alebo znížiť na 50 mg. Maximálna odporúčaná frekvencia dávkovania je raz denne. Reakcia na liečbu si vyžaduje sexuálnu stimuláciu.

#### Osobitné populácie

##### *Starší (≥ 65 rokov)*

U starších pacientov nie sú potrebné úpravy dávky. O starších pacientoch vo veku 70 rokov a vyššom sú k dispozícii len obmedzené údaje.

##### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min) nie sú potrebné úpravy dávky. Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min., ale  $< 80$  ml/min.), ktorí boli zaradení do štúdií fázy 3, sa preukázala znížená účinnosť v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

##### *Poškodenie pečene*

Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda A alebo B) sa má liečba začať s minimálnou účinnou dávkou a dávkovanie sa má prispôbiť podľa tolerancie.

### *Použitie u mužov s cukrovkou*

U diabetických pacientov nie sú potrebné úpravy dávky.

### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku Spedra sa netýka pediatrickej populácie v indikácii erektilnej dysfunkcie.

### *Použitie u pacientov užívajúcich iné lieky*

#### *Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4*

Súbežné užívanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nefinaviru, sakinaviru a telitromycínu) je kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

V prípade pacientov súbežne liečených stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane erytromycínu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu) nemá maximálna odporúčaná dávka avanafilu presiahnuť 100 mg s intervalom aspoň 48 hodín medzi dávkami (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Ak sa Spedra užíva s jedlom, nástup pôsobenia môže byť v porovnaní s užitím v sýtom stave oddialený (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti užívajúci akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donorov oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie inhibítorov 5-fosfodiesterázy (PDE5), vrátane avanafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát je kontraindikované, pretože potenciálne môže viesť k epizodám symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5).

Lekári majú pred predpísaním lieku Spedra zvážiť potenciálne riziko sexuálnej aktivity pre srdce u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Užívanie avanafilu je kontraindikované u:

- pacientov, ktorí mali infarkt myokardu, mozgovú príhodu alebo život ohrozujúcu arytmiu v priebehu posledných 6 mesiacov,
- pacientov s pokojovou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) alebo hypertenziou (krvný tlak > 170/100 mmHg),
- pacientov s nestabilnou angínou pectoris, angínou pectoris počas sexuálneho styku alebo kongestívnym zlyhaním srdca kategorizovaným ako trieda 2 alebo vyššia podľa organizácie New York Heart Association.

Pacienti so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C).

Pacienti so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) bez ohľadu na to, či tento prípad súvisel s predchádzajúcou expozíciou inhibítorom PDE5, alebo nie (pozri časť 4.4).

Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice.



Pacienti užívajúci silné inhibítory enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nelfinaviru, sakinaviru a telitromycínu) (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred uvažovaním o farmakologickej liečbe je potrebné vyhodnotiť lekársku anamnézu a uskutočniť lekársku prehliadku na účely diagnostiky erektilnej dysfunkcie a určenia potenciálnych základných príčin.

##### Kardiovaskulárny stav

Pred začiatkom akejkolvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári posúdiť kardiovaskulárny stav svojich pacientov, pretože so sexuálnou aktivitou je spojené určité riziko pre srdce (pozri časť 4.3). Avanafil má vazodilatačné vlastnosti spôsobujúce mierny a prechodný pokles krvného tlaku (pozri časť 4.5), takže zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3). Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou, môžu byť citliví na účinky vazodilatátorov vrátane inhibítorov PDE5.

##### Priapizmus

Pacienti, u ktorých erekcia trvá 4 hodiny alebo dlhšie (priapizmus), majú dostať pokyn, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa priapizmus nezačne ihneď liečiť, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie. Avanafil sa má používať opatrne u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (napríklad s anguláciou, kavernóznou fibrózou alebo Peyronieho ochorením) a u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu byť predispozíciou k priapizmu (napríklad kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

##### Problémy so zrakom

Boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR), a prípady neareritickéj prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) v spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Pacientom treba odporučiť, aby v prípade náhlych porúch zraku prestali užívať Spedru a ihneď vyhľadali lekára (pozri časť 4.3).

##### Účinok na krvácanie

Zo štúdií *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami vyplýva, že inhibítory PDE5 nemajú účinok na samotnú agregáciu krvných doštičiek, ale pri supratherapeutických dávkach zosilňujú antiagregačný účinok donora oxidu dusnatého nitroprusidu sodného. Nezdá sa, že by inhibítory PDE5 samostatne alebo v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou mali vplyv na dobu krvácania u ľudí.

Nie sú dostupné žiadne informácie o bezpečnosti podávania avanafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnym peptickým vredom. Avanafil sa má preto týmto pacientom podávať až po dôkladnom posúdení pomeru prínosu a rizika.

##### Zhoršený sluch alebo náhla strata sluchu

V prípade náhleho zhoršenia sluchu alebo straty sluchu sa má pacientom poradiť, aby prestali užívať inhibítory PDE5 vrátane avanafilu a vyhľadali okamžitú lekársku pomoc. Výskyt týchto udalostí, ktoré môžu sprevádzať tinitus a závraty, bol hlásený v dočasnom spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Nie je možné určiť, či tieto udalosti priamo súvisia s užívaním inhibítorov PDE5, alebo s inými faktormi.

##### Súbežné užívanie alfa-blokátorov

Súbežné užívanie alfa-blokátorov a avanafilu môže u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii v dôsledku prídavných vazodilatačných účinkov (pozri časť 4.5). Je potrebné zobrať do úvahy nasledujúce aspekty:

- Pred začiatkom užívania lieku Spedra majú mať pacienti stabilizovanú liečbu alfa-blokátormi. Pacientom, u ktorých sa pri samostatnej liečbe alfa-blokátormi prejavuje hemodynamická nestabilita, hrozí pri súbežnom užívaní avanafilu zvýšené riziko symptomatickej hypotenzie.

- U pacientov so stabilizovanou liečbou alfa-blokátormi sa má avanafil začať podávať v najnižšej dávke 50 mg.
- U pacientov, ktorí už užívajú optimalizovanú dávku lieku Spedra, sa má liečba alfa-blokátormi začať podávať v najnižšej dávke. Postupné zvyšovanie dávky alfa-blokátora môže byť spojené s ďalším znížením krvného tlaku pri užívaní avanafilu.
- Bezpečnosť kombinovaného užívania avanafilu a alfa-blokátorov môžu ovplyvniť aj iné premenné vrátane deplécie intravaskulárneho objemu a iných antihypertenzívnych liekov.

#### Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4

Súbežné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je napríklad ketokonazol alebo ritonavir, je kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Súbežné užívanie iných liekov na erektilnú dysfunkciu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií lieku Spedra a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali. Pacienti majú dostať informáciu, aby Spedru v týchto kombináciách neužívali.

#### Súbežné užívanie alkoholu

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, že súbežné užívanie avanafilu a alkoholu môže zvýšiť pravdepodobnosť hypotenzie, závratov alebo synkopy. Lekári majú takisto poradiť pacientom, čo majú robiť v prípade symptómov posturálnej hypotenzie.

#### Neskúmané populácie

Avanafil sa neskúmal u pacientov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku úrazu miechy alebo iných neurologických porúch ani u pacientov so závažným poškodením obličiek a pečene.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Potenciál farmakodynamických interakcií s avanafilom

##### *Nitráty*

Preukázalo sa, že avanafil zvyšuje hypotenzívne účinky nitrátov u zdravých pacientov v porovnaní s placebom. Predpokladá sa, že je to dôsledkom kombinovaných účinkov nitrátov a avanafilu na dráhu oxidu dusnatého/cGMP. Podávanie avanafilu pacientom užívajúcim akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donora oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) je preto kontraindikované. U pacientov, ktorí užili avanafil v priebehu posledných 12 hodín a u ktorých sa podanie nitrátu považuje za lekárske nevyhnutné v život ohrozujúcej situácii, je zvýšená pravdepodobnosť výrazného a potenciálne nebezpečného poklesu krvného tlaku. Aj za týchto okolností sa nitráty majú podávať len pod dôkladným lekárskeym dohľadom s vhodným hemodynamickým monitorovaním (pozri časť 4.3).

##### *Lieky znižujúce systémový krvný tlak*

Avanafil môže ako vazodilatátor znižovať systémový krvný tlak. Ak sa Spedra používa v kombinácii s iným liekom, ktorý znižuje systémový krvný tlak, prídavné účinky môžu mať za následok symptomatickú hypotenziu (napríklad závraty, točenie hlavy, synkopa alebo skoro synkopa). V klinických skúšaní fázy III nedošlo k žiadnym udalostiam hypotenzie, ale pozorovali sa príležitostné epizódy závratov (pozri časť 4.8). V klinických skúšaní fázy III sa pozorovala jedna epizóda tzv. synkopy v prípade placebo a jedna epizóda v prípade avanafilu 100 mg.

Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou) a pacienti so závažne narušenou autonómnou kontrolou krvného tlaku môžu byť mimoriadne citliví na účinky vazodilatátorov vrátane avanafilu (pozri časť 4.4).

##### *Alfa-blokátory*

Hemodynamické interakcie s doxazosínom a tamsulozínom sa skúmali u zdravých pacientov v skríženom skúšaní s dvoma obdobiami. U pacientov dostávajúcich stabilnú liečbu doxazosínom bol po odrataní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v stojacom a ľahu na chrbte

po podaní dávky avanafilu 2,5 mmHg, resp. 6,0 mmHg. Celkovo sa u 7/24 pacientov po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich stabilnú liečbu tamsulozínom bol po odrátaní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v ľahu a v ľahu na chrbte po podaní dávky avanafilu 3,6 mmHg, resp. 3,1 mmHg. U 5/24 pacientov sa po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty krvného tlaku alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

#### *Antihypertenzíva iné ako alfa-blokátory*

Uskutočnila sa klinická štúdia na vyhodnotenie účinku avanafilu na zosilnenie účinkov znižovania krvného tlaku vybraných antihypertenzívnych liekov (amlodipín a enalapril). Na základe výsledkov sa preukázal priemerný maximálny pokles krvného tlaku v ľahu na chrbte o 2/3 mmHg v porovnaní s placebom pri podávaní enalaprilu a o 1/-1 mmHg pri podávaní amlodipínu, keď sa súbežne podával avanafil. Zistil sa štatisticky významný rozdiel v maximálnom poklese diastolického krvného tlaku v ľahu na chrbte oproti hodnotám na začiatku liečby v prípade podávania len enalaprilu a avanafilu. Tlak sa po 4 hodinách od podania avanafilu vrátil na hodnotu na začiatku liečby. V oboch kohortách sa u jedného pacienta vyskytol pokles krvného tlaku bez symptómov hypotenzie, ktorý zmizol v priebehu 1 hodiny od nástupu. Avanafil nemal žiadny účinok na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu, ale amlodipín zvýšil maximálne a celkové vystavenie avanafilu o 28 %, resp. 60 % (pozri časť 4.4).

#### *Alkohol*

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie. V jednodávkovej trojramennej skríženej štúdii, v rámci ktorej sa vyhodnocovali zdraví pacienti bolo priemerné maximálne zníženie diastolického krvného tlaku výrazne vyššie po podaní avanafilu v kombinácii s alkoholom ako po podaní samotného avanafilu (3,2 mmHg) alebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (pozri časť 4.4).

#### *Iné lieky na erektilnú dysfunkciu*

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií avanafilu a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali (pozri časť 4.4).

#### Účinky iných látok na avanafil

Avanafil je substrát enzýmu CYP3A4 a je týmto enzýmom v prevažnej miere metabolizovaný. Štúdiami sa preukázalo, že lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu zvyšovať vystavenie avanafilu (pozri časť 4.2).

#### *Inhibitory enzýmu CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a vystavenie (AUC) avanafilu 3-násobne, resp. 14-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Ritonavir (600 mg dvakrát denne), mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, ktorý inhibuje aj enzým CYP2C9, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 13-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Očakáva sa, že ďalšie silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, nefazodón, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telitromycín) budú mať podobné účinky. Spoločné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 je preto kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Erytromycín (500 mg dvakrát denne), stredne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 3-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 8 hodín. Očakáva sa, že ďalšie stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) budú mať podobné účinky. U pacientov súbežne užívajúcich stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 preto maximálna odporúčaná dávka avanafilu nemá prekročiť 100 mg raz za 48 hodín (pozri časť 4.2).

Hoci špecifické interakcie sa neskúmali, iné inhibítory enzýmu CYP3A4 vrátane grapefruitovej šťavy by pravdepodobne zvýšili vystavenie avanafilu. Pacientov je potrebné upozorniť, aby v priebehu 24 hodín pred užitím avanafilu nepili grapefruitovú šťavu.

#### *Substrát enzýmu CYP3A4*

Amlodipín (5 mg denne) zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu o približne 28 %, resp. 60 %. Tieto zmeny vystavenia sa nepovažujú za klinicky významné. Jedna dávka avanafilu nemala žiadny účinok na hladinu amlodipínu v plazme.

Špecifické interakcie avanafilu s rivaroxabanom a apixabanom (oba sú substráty enzýmu CYP3A4) sa sice neskúmali, ale interakcia sa neočakáva.

#### *Induktory cytochrómu P450*

Potenciálny účinok induktorov CYP, najmä induktorov enzýmu CYP3A4 (napríklad bosentan, karbamazepín, efavirenz, fenobarbital a rifampicín), na farmakokinetické vlastnosti a účinnosť avanafilu sa neskúmal. Súbežné užívanie avanafilu a induktora CYP sa neodporúča, pretože môže znižovať účinnosť avanafilu.

#### Účinky avanafilu na iné lieky

##### *Inhibícia cytochrómu P450*

Štúdiami *in vitro* s avanafilom na ľudských pečeňových mikrozómoch sa preukázal zanedbateľný potenciál liekových interakcií s enzýmami CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. V prípade metabolitov avanafilu (M4, M16 a M27) sa takisto preukázala minimálna inhibícia enzýmov CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by mal avanafil výrazný účinok na iné lieky metabolizované týmito enzýmami.

Keďže na základe údajov *in vitro* sa identifikovali potenciálne interakcie avanafilu s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, uskutočnili sa ďalšie klinické štúdie s použitím omeprazolu, rosiglitazónu a desipramínu, v ktorých sa nezistili klinicky významné interakcie s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

##### *Indukcia cytochrómu P450*

Výskum potenciálnej indukcie enzýmov CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanafilom na primárnych ľudských hepatocytoch *in vitro* neodhalil žiadne potenciálne interakcie pri klinicky významných koncentráciách.

##### *Transportéry*

Na základe výsledkov štúdií *in vitro* sa preukázal slabý potenciál avanafilu pôsobiť ako substrát P-gp a inhibítor P-gp s digoxínom ako substrátom pri nižších koncentráciách, ako bola vypočítaná koncentrácia v čreve. Potenciál avanafilu narúšať transport iných liekov sprostredkovaný P-gp nie je známy.

Na základe výsledkov *in vitro* štúdií môže byť avanafil v klinicky relevantných koncentráciách inhibítorom BCRP (jedného zo skupiny ATP-viažúcich transportérov).

V klinicky relevantných koncentráciách avanafil nie je inhibítorom transportérov organických aniónov OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, transportérov organických kationov OCT 1, OCT 2 a BSEP (exportná pumpa žlčových solí).

Vplyv avanafilu na iné transportéry nie je známy.

##### *Riociguát*

Predklinické štúdie ukázali aditívny účinok na zníženie krvného tlaku, keď boli inhibítory PDE5 kombinované s riociguátom. V klinických štúdiách, riociguát preukázal, že zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V študovanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o výhodnom klinickom účinku tejto kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane avanafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3.).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Spedra nie je indikovaná na použitie u žien.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu u gravidných žien. Štúdiami na zvieratách sa nepreukázali priame alebo nepriame účinky na graviditu, vývin embrya/plodu, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

### Laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu počas laktácie.

### Fertilita

Nezistil sa žiadny účinok na pohyblivosť alebo morfológiu spermií po jednej perorálnej dávke avanafilu 200 mg u zdravých dobrovoľníkov.

V klinickej štúdií vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch a dospelých mužoch s miernou erektilnou dysfunkciou denné podávanie perorálnych dávok 100 mg avanafilu v priebehu 26 týždňov nebolo spojené s nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo morfológiu spermií.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spedra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže v klinických skúšaníach s avanafilom boli hlásené závraty a zmenené videnie, pacienti majú predtým, ako budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, poznať svoju reakciu na liek Spedra.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lieku Spedra je založený na 2 566 pacientoch vystavených avanafilu počas programu klinického vývoja. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách boli bolesť hlavy, sčervenenie, kongescia nosa a prínosových dutín a bolesť chrbta. Celkovo boli nežiaduce udalosti a nežiaduce reakcie u pacientov liečených avanafilom častejšie u pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) < 25 (pacienti s normálnym BMI).

V dlhodobej klinickej štúdií percento pacientov, u ktorých sa prejavili nežiaduce reakcie, klesalo so stúpajúcou dĺžkou vystavenia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach na základe frekvencie podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			Chrípka Nazofaryngitída
Poruchy imunitného systému			Sezónna alerggia
Poruchy metabolizmu a výživy			Dna
Psychické poruchy			Nespavosť

<b>Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)</b>			
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
			Predčasná ejakulácia Neprimeraný pocit
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť Bolesť prínosových dutín	Psychomotorická hyperaktivita
<b>Poruchy oka</b>		Rozmazané videnie	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Palpitácie	Angína pectoris Tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	Sčervenenie	Návaly tepla	Hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Kongescia nosa	Kongescia prínosových dutín Námahové dyspnoe	Rinorea Kongescia horných dýchacích ciest Epistaxa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Dyspepsia Nauzea Vracanie Žalúdočné ťažkosti	Suchosť v ústach Gastritída Bolesť v spodnej časti brucha Hnačka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			Vyrážka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesť chrbta Stuhnutosť svalstva	Bolesť v bokoch Myalgia Svalové kŕče
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Polakizúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Porucha penisu Spontánna erekcia penisu Svrbenie genitálií
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava	Asténia Bolesť hrudníka Ochorenie podobné chrípke Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Abnormálny elektrokardiogram Zvýšená srdcová frekvencia	Zvýšený krvný tlak Prítomnosť krvi v moči Srdcový šelest Zvýšená hladina antigénu špecifického pre prostatu Zvýšená hmotnosť Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
			Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená telesná teplota

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií pozorovaných s inými inhibítormi PDE5

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh hlásený malý počet prípadov nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) a náhlej straty sluchu. Počas klinických skúšaní s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov priapizmu. Počas klinických skúšaní s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady.

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov hematúrie, hematospermie a penilnej hemorágie.

Po uvedení na trh iných inhibítorov PDE5 bola hlásená hypotenzia. V klinických skúšaniach s avanafilom boli hlásené závraty, symptóm, ktorý je bežným dôsledkom zníženého krvného tlaku (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Jedna dávka až 800 mg avanafilu sa podávala zdravým pacientom. Pacientom sa podávali viacnásobné denné dávky až 300 mg. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach, ale zvýšili sa ich výskyt a závažnosť.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia. Neočakáva sa, že by sa dialýzou obličiek urýchlil klírens, pretože avanafil je do veľkej miery viazaný na plazmatické proteíny a neeliminuje sa močom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, Liečivá pri poruchách erekcie  
ATC kód:G04BE10

#### Mechanizmus účinku

Avanafil je mimoriadne selektívny a silný reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5, ktorá špecificky rozkladá cyklický guanozín monofosfát (cGMP). Keď sexuálna stimulácia spôsobí lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 avanafilom vedie k zvýšenej hladine cGMP v kavernóznom telese penisu. To vedie k uvoľneniu hladkého svalstva a prítoku krvi do tkanív penisu, čo spôsobí erekciu. Avanafil nemá žiadny účinok v neprítomnosti sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

Štúdiami *in vitro* sa preukázalo, že avanafil je mimoriadne selektívny pre PDE5. Jeho účinok na PDE5 je silnejší ako na iné známe fosfodiesterázy (> 100-násobný oproti PDE6, > 1,000-násobný oproti

PDE4, PDE8 a PDE10, > 5,000-násobný oproti PDE2 a PDE7, > 10,000-násobný oproti PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil je > 100-násobne silnejší v prípade PDE5 ako v prípade PDE6, ktorá sa nachádza v sietnici a je zodpovedná za fototransdukciu. Dôležitá je približne 20 000-násobná selektivita pre PDE5 oproti PDE3, enzýmu, ktorý sa nachádza v srdci a krvných cievach, pretože PDE3 sa podieľa na kontrole kontraktibility srdca.

V pletyzmografickej štúdiu penisu (RigiScan) sa erekcie spôsobené avanafilom 200 mg považovali u niektorých mužov za dostatočné na penetráciu (60 % tvrdosť podľa RigiScanu) už po 20 minútach po podaní, pričom celková reakcia týchto pacientov na avanafil bola štatisticky významná v porovnaní s placebom v časovom intervale 20 – 40 minút.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúšaní sa hodnotil účinok avanafilu na schopnosť mužov s erektilnou dysfunkciou (ED) dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na uspokojujúcu sexuálnu aktivitu. Avanafil sa hodnotil v 4 randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných paralelných skúšaní trvajúcich maximálne 3 mesiace vo všeobecnej populácii s ED, u pacientov s cukrovkou 1. alebo 2. typu a ED u pacientov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy. Štvrtá štúdia skúmala nástup účinku avanafilu v dvoch dávkach (100 a 200 mg) ako subjektívny pomer pokusov o pohlavný styk zavŕšených úspešným pohlavným stykom. Celkovo 1 774 pacientov dostalo avanafil, ktorý sa užíval podľa potreby v dávkach 50 mg (jedna štúdia), 100 mg a 200 mg (štyri štúdie) v uvedenom poradí. Pacienti dostali pokyn užiť 1 dávku lieku približne 30 minút pred začiatkom sexuálnej aktivity. Vo štvrtej štúdiu dostali pacienti pokyn pokúsiť sa o pohlavný styk približne 15 minút po užití dávky lieku a sledovať nástup erotogénneho účinku avanafilu, ktorý užili podľa potreby v dávke 100 a 200 mg.

Podskupina pacientov bola navyše zaradená do otvoreného rozšíreného skúšania, v ktorom 493 pacientov dostávalo avanafil počas aspoň 6 mesiacov a 153 pacientov počas aspoň 12 mesiacov. Pacientom bol najprv priradený avanafil 100 mg, pričom kedykoľvek počas skúšania mohli požiadať o zvýšenie dávky avanafilu na 200 mg alebo o zníženie na 50 mg podľa individuálnej reakcie na liečbu.

Vo všetkých skúšaní sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie všetkých primárnych mier účinnosti pri všetkých troch dávkach avanafilu v porovnaní s placebom. Tieto rozdiely sa zachovali aj pri dlhodobej liečbe (v štúdiách so všeobecnou populáciou s erektilnou dysfunkciou, s diabetikmi s erektilnou dysfunkciou a s mužmi s erektilnou dysfunkciou po bilaterálnej nervy šetriacej radikálnej prostatektómii a v otvorenej rozšírenej štúdiu).

Vo všeobecnej populácii s ED bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 47 %, 58 % a 59 % v skupinách s avanafilom 50 mg, 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 28 % v skupine s placebom.

U mužov s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 34 % a 40 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 21 % v skupine s placebom.

U mužov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 23 % a 26 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 9 % v skupine s placebom.

V štúdiu Čas do nástupu účinku avanafil preukázal v porovnaní s placebom štatisticky významné zlepšenie v primárnom parametri účinnosti (priemer subjektívneho pomeru úspešnej odpovede v čase po podaní dávky lieku k SEP 3 (Sexual Encounter Profile), ktoré vyústilo do úspešného styku v 24,71 % pokusov po dávke 100 mg a 28,18 % po dávke 200 mg po približne 15 minútach po podaní lieku v porovnaní s 13,78 % v skupine s placebom.



Vo všetkých hlavných skúšaníach s avanafilom bolo percento úspešných pokusov o styk výrazne vyššie pre všetky dávky avanafilu v porovnaní s placebom. Platí to pre všetky pokusy vo všetkých skúmaných časových intervaloch po užití.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Spedra vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s erektilnou dysfunkciou (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Avanafil sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s mediánom  $T_{max}$  30 až 45 minút. Jeho farmakokinetické vlastnosti sú úmerné dávke v celom rozsahu odporúčanej dávky. Eliminuje sa prevažne pečevým metabolizmom (hlavne enzýmom CYP3A4). Súbežné užívanie silných inhibitorov CYP3A4 (napríklad ketokonazolu a ritonaviru) je spojené so zvýšeným vystavením plazmy avanafilu (pozri časť 4.5). Terminálny polčas avanafilu je približne 6 – 17 hodín.

### Absorpcia

Avanafil sa rýchlo absorbuje. Maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme sa dosiahne v priebehu 0,5 až 0,75 hodiny po perorálnom užití na lačno. Keď sa avanafil užíva spolu s vysokotučným jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži s priemerným oneskorením  $T_{max}$  o 1,25 hodiny a priemerným znížením hodnoty  $C_{max}$  o 39 % (200 mg). Nezistil sa žiadny účinok na úroveň vystavenia (AUC). Malé zmeny hodnoty  $C_{max}$  avanafilu sa považujú za minimálne klinicky významné.

### Distribúcia

Avanafil sa z približne 99 % viaže na plazmové proteíny. Väzba na proteíny je nezávislá od celkovej koncentrácie liečiva, veku a funkcie obličiek a pečene. Nezistilo sa, že by sa avanafil hromadil v plazme pri dávke 200 mg dvakrát denne počas 7 dní. Na základe meraní obsahu avanafilu v semene zdravých dobrovoľníkov 45 – 90 minút po užití sa zistilo, že menej ako 0,0002 % podanej dávky sa môže objaviť v semene pacientov.

### Biotransformácia

Avanafil sa odbúrava predovšetkým pečevými mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná dráha) a CYP2C9 (vedľajšia dráha). Koncentrácie hlavných cirkulujúcich metabolitov M4 a M16 v plazme sú približne 23 %, resp. 29 % materskej zlúčeniny. Metabolit M4 má profil fosfodiesterázovej selektivity podobný avanafilu a inhibičnú schopnosť pre PDE5 *in vitro* na úrovni 18 % avanafilu. M4 teda predstavuje približne 4 % celkovej farmakologickej aktivity. Metabolit M16 nepôsobil proti PDE5.

### Eliminácia

Avanafil je u ľudí vo veľkej miere metabolizovaný. Po perorálnom podaní sa avanafil vylučuje ako metabolity prevažne stolicou (približne 63 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere v moči (približne 21 % podanej perorálnej dávky).

### Ďalšie osobitné populácie

#### *Starší*

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u mladších pacientov (18 – 45 rokov). Údaje o jedincoch starších ako 70 rokov sú však obmedzené.

#### *Poškodenie obličiek*

U jedincov s miernym (klírens kreatinínu  $\geq 50 - < 80$  ml/min) a stredne závažným (klírens kreatinínu  $\geq 30 - < 50$  ml/min) poškodením obličiek sa nezmenili farmakokinetické vlastnosti jednej dávky 200 mg avanafilu. Nie sú dostupné žiadne údaje u jedincov so závažnou renálnou insuficienciou ani s chorobou obličiek v konečnom štádiu na hemodialýze.

#### *Poškodenie pečene*

U jedincov s miernym poškodením pečene (Child-Pugh A) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u jedincov s normálnou funkciou pečene po podaní jednej dávky 200 mg avanafilu.

Vystavenie 4 hodiny po dávke bolo nižšie u jedincov so stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene po podaní 200 mg avanafilu. Maximálna koncentrácia a vystavenie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali po podaní účinnej dávky avanafilu 100 mg pacientom s normálnou funkciou pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu sa neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V skúšaní týkajúcom sa fertility a skorého embryonálneho vývinu potkanov došlo pri dávke 1 000 mg/kg/deň k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, zmene estrálnych cyklov a zvýšeniu percenta abnormálnych spermií. Táto dávka spôsobila aj rodičovskú toxicitu u liečených samcov a samíc. Pri dávkach do 300 mg/kg/deň (u samcov potkanov 9-násobok vystavenia u človeka na základe hodnoty AUC pri neviazanom lieku v dávke 200 mg) sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu ani parametre spermií. Nezistili sa žiadne nálezy súvisiace s liečbou na semenníkoch myši a potkanov liečených dávkami do 600 alebo 1 000 mg/kg/deň počas 2 rokov ani žiadne nálezy na semenníkoch psov liečených avanafilom počas 9 mesiacov s vystavením 110-krát vyšším ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka (MRHD).

U gravidných potkanov sa pri dávkach do 300 mg/kg/deň (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup> u pacienta s hmotnosťou 60 kg) nezistili žiadne dôkazy teratogenicity, embryotoxicity ani fetotoxicity. Pri dávke toxickej pre matku 1 000 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) došlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodu bez príznakov teratogenicity. U gravidných králikov sa pri dávkach do 240 mg/kg/deň (približne 23-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) nepozorovala žiadna teratogenicita, embryotoxicita ani fetotoxicita. V štúdií na králikoch sa pozorovala toxicita matky pri dávke 240 mg/kg/deň.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu potkanov sa u mláďat zistil trvalý pokles telesnej hmotnosti pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) a oneskorený pohlavný vývin pri dávke 600 mg/kg/deň (približne 29-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Kyselina fumarová  
Hydroxypropylcelulóza  
Hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná  
Uhličitan vápenatý  
Magnéziumstearát  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami z PVC/PCTFE/hliníka alebo z PVC/PVDC/hliníka v škatuliach po 2x1, 4x1, 8x1 a 12x1 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne špeciálne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

Spedra 200 mg tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 200 mg avanafilu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bledožlté oválne tablety s vytlačeným číslom „200“ na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na to, aby bola Spedra účinná, je potrebná sexuálna stimulácia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Použitie u dospelých mužov*

Odporúčaná dávka je 100 mg užívaná podľa potreby približne 15 až 30 minút pred sexuálnou aktivitou (pozri časť 5.1). Na základe individuálnej účinnosti a tolerancie sa môže dávka zvýšiť na maximálnu dávku 200 mg alebo znížiť na 50 mg. Maximálna odporúčaná frekvencia dávkovania je raz denne. Reakcia na liečbu si vyžaduje sexuálnu stimuláciu.

#### Osobitné populácie

##### *Starší (≥ 65 rokov)*

U starších pacientov nie sú potrebné úpravy dávky. O starších pacientoch vo veku 70 rokov a vyššom sú k dispozícii len obmedzené údaje.

##### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min) nie sú potrebné úpravy dávky. Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym alebo stredne závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min., ale  $< 80$  ml/min.), ktorí boli zaradení do štúdií fázy 3, sa preukázala znížená účinnosť v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

##### *Poškodenie pečene*

Spedra je kontraindikovaná u pacientov so závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C) (pozri časti 4.3 a 5.2). U pacientov s miernym až stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda A alebo B) sa má liečba začať s minimálnou účinnou dávkou a dávkovanie sa má prispôbiť podľa tolerancie.

#### *Použitie u mužov s cukrovkou*

U diabetických pacientov nie sú potrebné úpravy dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Použitie lieku Spedra sa netýka pediatrickej populácie v indikácii erektilnej dysfunkcie.

#### *Použitie u pacientov užívajúcich iné lieky*

##### *Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4*

Súbežné užívanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nelfinaviru, sakinaviru a telitromycínu) je kontraindikované (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5).

V prípade pacientov súbežne liečených stredne silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 (vrátane erytromycínu, amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu) nemá maximálna odporúčaná dávka avanafilu presiahnuť 100 mg s intervalom aspoň 48 hodín medzi dávkami (pozri časť 4.5).

##### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Ak sa Spedra užíva s jedlom, nástup pôsobenia môže byť v porovnaní s užitím v sýtom stave oddialený (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti užívajúci akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donorov oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie inhibítorov 5-fosfodiesterázy (PDE5), vrátane avanafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát je kontraindikované, pretože potenciálne môže viesť k epizódam symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5).

Lekári majú pred predpísaním lieku Spedra zvážiť potenciálne riziko sexuálnej aktivity pre srdce u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Užívanie avanafilu je kontraindikované u:

- pacientov, ktorí mali infarkt myokardu, mozgovú príhodu alebo život ohrozujúcu arytmiu v priebehu posledných 6 mesiacov,
- pacientov s pokojovou hypotenziou (krvný tlak < 90/50 mmHg) alebo hypertenziou (krvný tlak > 170/100 mmHg),
- pacientov s nestabilnou angínou pectoris, angínou pectoris počas sexuálneho styku alebo kongestívnym zlyhaním srdca kategorizovaným ako trieda 2 alebo vyššia podľa organizácie New York Heart Association.

Pacienti so závažným poškodením pečene (Child-Pugh C).

Pacienti so závažným poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) bez ohľadu na to, či tento prípad súvisel s predchádzajúcou exhibíciou inhibítorom PDE5, alebo nie (pozri časť 4.4).

Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice.

Pacienti užívajúci silné inhibítory enzýmu CYP3A4 (vrátane ketokonazolu, ritonaviru, atazanaviru, klaritromycínu, indinaviru, itrakonazolu, nefazodónu, nelfinaviru, sakinaviru a telitromycínu) (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pred uvažovaním o farmakologickej liečbe je potrebné vyhodnotiť lekársku anamnézu a uskutočniť lekársku prehliadku na účely diagnostiky erektilnej dysfunkcie a určenia potenciálnych základných príčin.

##### Kardiovaskulárny stav

Pred začiatkom akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie majú lekári posúdiť kardiovaskulárny stav svojich pacientov, pretože so sexuálnou aktivitou je spojené určité riziko pre srdce (pozri časť 4.3). Avanafil má vazodilatačné vlastnosti spôsobujúce mierny a prechodný pokles krvného tlaku (pozri časť 4.5), takže zosilňuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3). Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou, môžu byť citliví na účinky vazodilatátorov vrátane inhibítorov PDE5.

##### Priapizmus

Pacienti, u ktorých erekcia trvá 4 hodiny alebo dlhšie (priapizmus), majú dostať pokyn, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa priapizmus nezačne ihneď liečiť, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie. Avanafil sa má používať opatrne u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (napríklad s anguláciou, kavernóznou fibrózou alebo Peyronieho ochorením) a u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu byť predispozíciou k priapizmu (napríklad kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

##### Problémy so zrakom

Boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR), a prípady neareritickéj prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) v spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Pacientom treba odporučiť, aby v prípade náhlych porúch zraku prestali užívať Spedru a ihneď vyhľadali lekára (pozri časť 4.3).

##### Účinok na krvácanie

Zo štúdií *in vitro* s ľudskými krvnými doštičkami vyplýva, že inhibítory PDE5 nemajú účinok na samotnú agregáciu krvných doštičiek, ale pri supratherapeutických dávkach zosilňujú antiagregačný účinok donora oxidu dusnatého nitroprusidu sodného. Nezdá sa, že by inhibítory PDE5 samostatne alebo v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou mali vplyv na dobu krvácania u ľudí.

Nie sú dostupné žiadne informácie o bezpečnosti podávania avanafilu pacientom s poruchami krvácania alebo aktívnym peptickým vredom. Avanafil sa má preto týmto pacientom podávať až po dôkladnom posúdení pomeru prínosu a rizika.

##### Zhoršený sluch alebo náhla strata sluchu

V prípade náhleho zhoršenia sluchu alebo straty sluchu sa má pacientom poradiť, aby prestali užívať inhibítory PDE5 vrátane avanafilu a vyhľadali okamžitú lekársku pomoc. Výskyt týchto udalostí, ktoré môžu sprevádzať tinitus a závraty, bol hlásený v dočasnom spojení s príjmom inhibítorov PDE5. Nie je možné určiť, či tieto udalosti priamo súvisia s užívaním inhibítorov PDE5, alebo s inými faktormi.

##### Súbežné užívanie alfa-blokátorov

Súbežné užívanie alfa-blokátorov a avanafilu môže u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii v dôsledku prídavných vazodilatačných účinkov (pozri časť 4.5). Je potrebné zobrať do úvahy nasledujúce aspekty:

- Pred začiatkom užívania lieku Spedra majú mať pacienti stabilizovanú liečbu alfa-blokátormi. Pacientom, u ktorých sa pri samostatnej liečbe alfa-blokátormi prejavuje hemodynamická nestabilita, hrozí pri súbežnom užívaní avanafilu zvýšené riziko symptomatickej hypotenzie.

- U pacientov so stabilizovanou liečbou alfa-blokátormi sa má avanafil začať podávať v najnižšej dávke 50 mg.
- U pacientov, ktorí už užívajú optimalizovanú dávku lieku Spedra, sa má liečba alfa-blokátormi začať podávať v najnižšej dávke. Postupné zvyšovanie dávky alfa-blokátora môže byť spojené s ďalším znížením krvného tlaku pri užívaní avanafilu.
- Bezpečnosť kombinovaného užívania avanafilu a alfa-blokátorov môžu ovplyvniť aj iné premenné vrátane deplécie intravaskulárneho objemu a iných antihypertenzívnych liekov.

#### Súbežné užívanie inhibítorov enzýmu CYP3A4

Súbežné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je napríklad ketokonazol alebo ritonavir, je kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

#### Súbežné užívanie iných liekov na erektilnú dysfunkciu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií lieku Spedra a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali. Pacienti majú dostať informáciu, aby Spedru v týchto kombináciách neužívali.

#### Súbežné užívanie alkoholu

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, že súbežné užívanie avanafilu a alkoholu môže zvýšiť pravdepodobnosť hypotenzie, závratov alebo synkopy. Lekári majú takisto poradiť pacientom, čo majú robiť v prípade symptómov posturálnej hypotenzie.

#### Neskúmané populácie

Avanafil sa neskúmal u pacientov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku úrazu miechy alebo iných neurologických porúch ani u pacientov so závažným poškodením obličiek a pečene.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Potenciál farmakodynamických interakcií s avanafilom

##### *Nitráty*

Preukázalo sa, že avanafil zvyšuje hypotenzívne účinky nitrátov u zdravých pacientov v porovnaní s placebom. Predpokladá sa, že je to dôsledkom kombinovaných účinkov nitrátov a avanafilu na dráhu oxidu dusnatého/cGMP. Podávanie avanafilu pacientom užívajúcim akúkoľvek formu organického nitrátu alebo donora oxidu dusnatého (napríklad amylnitrit) je preto kontraindikované. U pacientov, ktorí užili avanafil v priebehu posledných 12 hodín a u ktorých sa podanie nitrátu považuje za lekárske nevyhnutné v život ohrozujúcej situácii, je zvýšená pravdepodobnosť výrazného a potenciálne nebezpečného poklesu krvného tlaku. Aj za týchto okolností sa nitráty majú podávať len pod dôkladným lekárskeym dohľadom s vhodným hemodynamickým monitorovaním (pozri časť 4.3).

##### *Lieky znižujúce systémový krvný tlak*

Avanafil môže ako vazodilatátor znižovať systémový krvný tlak. Ak sa Spedra používa v kombinácii s iným liekom, ktorý znižuje systémový krvný tlak, prídavné účinky môžu mať za následok symptomatickú hypotenziu (napríklad závraty, točenie hlavy, synkopa alebo skoro synkopa). V klinických skúšaní fázy III nedošlo k žiadnym udalostiam hypotenzie, ale pozorovali sa príležitostné epizódy závratov (pozri časť 4.8). V klinických skúšaní fázy III sa pozorovala jedna epizóda tzv. synkopy v prípade placebo a jedna epizóda v prípade avanafilu 100 mg.

Pacienti s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (napríklad s aortálnou stenózou alebo idiopatickou hypertrofickou subaortálnou stenózou) a pacienti so závažne narušenou autonómnou kontrolou krvného tlaku môžu byť mimoriadne citliví na účinky vazodilatátorov vrátane avanafilu (pozri časť 4.4).

##### *Alfa-blokátory*

Hemodynamické interakcie s doxazosínom a tamsulozínom sa skúmali u zdravých pacientov v skríženom skúšaní s dvoma obdobiami. U pacientov dostávajúcich stabilnú liečbu doxazosínom bol po odrátaní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v stoj a v ľahu na chrbte

po podaní dávky avanafilu 2,5 mmHg, resp. 6,0 mmHg. Celkovo sa u 7/24 pacientov po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

U pacientov dostávajúcich stabilnú liečbu tamsulozínom bol po odrátaní placebo priemerný maximálny pokles systolického krvného tlaku v ľahu a v ľahu na chrbte po podaní dávky avanafilu 3,6 mmHg, resp. 3,1 mmHg. U 5/24 pacientov sa po podaní dávky avanafilu zistili hodnoty krvného tlaku alebo pokles oproti hodnotám na začiatku liečby, ktoré mali potenciálny klinický význam (pozri časť 4.4).

#### *Antihypertenzíva iné ako alfa-blokátory*

Uskutočnila sa klinická štúdia na vyhodnotenie účinku avanafilu na zosilnenie účinkov znižovania krvného tlaku vybraných antihypertenzívnych liekov (amlodipín a enalapril). Na základe výsledkov sa preukázal priemerný maximálny pokles krvného tlaku v ľahu na chrbte o 2/3 mmHg v porovnaní s placebom pri podávaní enalaprilu a o 1/-1 mmHg pri podávaní amlodipínu, keď sa súbežne podával avanafil. Zistil sa štatisticky významný rozdiel v maximálnom poklese diastolického krvného tlaku v ľahu na chrbte oproti hodnotám na začiatku liečby v prípade podávania len enalaprilu a avanafilu. Tlak sa po 4 hodinách od podania avanafilu vrátil na hodnotu na začiatku liečby. V oboch kohortách sa u jedného pacienta vyskytol pokles krvného tlaku bez symptómov hypotenzie, ktorý zmizol v priebehu 1 hodiny od nástupu. Avanafil nemal žiadny účinok na farmakokinetické vlastnosti amlodipínu, ale amlodipín zvýšil maximálne a celkové vystavenie avanafilu o 28 %, resp. 60 % (pozri časť 4.4).

#### *Alkohol*

Konzumáciou alkoholu v kombinácii s avanafilom sa môže zvyšovať potenciál symptomatickej hypotenzie. V jednodávkovej trojramennej skríženej štúdii, v rámci ktorej sa vyhodnocovali zdraví pacienti bolo priemerné maximálne zníženie diastolického krvného tlaku výrazne vyššie po podaní avanafilu v kombinácii s alkoholom ako po podaní samotného avanafilu (3,2 mmHg) alebo samotného alkoholu (5,0 mmHg) (pozri časť 4.4).

#### *Iné lieky na erektilnú dysfunkciu*

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií avanafilu a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmali (pozri časť 4.4).

#### Účinky iných látok na avanafil

Avanafil je substrát enzýmu CYP3A4 a je týmto enzýmom v prevažnej miere metabolizovaný. Štúdiami sa preukázalo, že lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4, môžu zvyšovať vystavenie avanafilu (pozri časť 4.2).

#### *Inhibitory enzýmu CYP3A4*

Ketokonazol (400 mg denne), selektívny a mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a vystavenie (AUC) avanafilu 3-násobne, resp. 14-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Ritonavir (600 mg dvakrát denne), mimoriadne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, ktorý inhibuje aj enzým CYP2C9, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 50 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 13-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 9 hodín. Očakáva sa, že ďalšie silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad itrakonazol, vorikonazol, klaritromycín, nefazodón, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir a telitromycín) budú mať podobné účinky. Spoločné podávanie avanafilu so silnými inhibítormi enzýmu CYP3A4 je preto kontraindikované (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Erytromycín (500 mg dvakrát denne), stredne silný inhibítor enzýmu CYP3A4, zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu približne 2-násobne, resp. 3-násobne a predĺžil polčas avanafilu na približne 8 hodín. Očakáva sa, že ďalšie stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 (napríklad amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir a verapamil) budú mať podobné účinky. U pacientov súbežne užívajúcich stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4 preto maximálna odporúčaná dávka avanafilu nemá prekročiť 100 mg raz za 48 hodín (pozri časť 4.2).



Hoci špecifické interakcie sa neskúmali, iné inhibítory enzýmu CYP3A4 vrátane grapefruitovej šťavy by pravdepodobne zvýšili vystavenie avanafilu. Pacientov je potrebné upozorniť, aby v priebehu 24 hodín pred užitím avanafilu nepili grapefruitovú šťavu.

#### *Substrát enzýmu CYP3A4*

Amlodipín (5 mg denne) zvýšil hodnotu  $C_{max}$  jednej dávky avanafilu 200 mg a hodnotu AUC avanafilu o približne 28 %, resp. 60 %. Tieto zmeny vystavenia sa nepovažujú za klinicky významné. Jedna dávka avanafilu nemala žiadny účinok na hladinu amlodipínu v plazme.

Špecifické interakcie avanafilu s rivaroxabanom a apixabanom (oba sú substráty enzýmu CYP3A4) sa sice neskúmali, ale interakcia sa neočakáva.

#### *Induktory cytochrómu P450*

Potenciálny účinok induktorov CYP, najmä induktorov enzýmu CYP3A4 (napríklad bosentan, karbamazepín, efavirenz, fenobarbital a rifampicín), na farmakokinetické vlastnosti a účinnosť avanafilu sa neskúmal. Súbežné užívanie avanafilu a induktora CYP sa neodporúča, pretože môže znižovať účinnosť avanafilu.

#### Účinky avanafilu na iné lieky

##### *Inhibícia cytochrómu P450*

Štúdiami *in vitro* s avanafilom na ľudských pečeňových mikrozómoch sa preukázal zanedbateľný potenciál liekových interakcií s enzýmami CYP1A1/2, 2A6, 2B6 a 2E1. V prípade metabolitov avanafilu (M4, M16 a M27) sa takisto preukázala minimálna inhibícia enzýmov CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že by mal avanafil výrazný účinok na iné lieky metabolizované týmito enzýmami.

Keďže na základe údajov *in vitro* sa identifikovali potenciálne interakcie avanafilu s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 a 3A4, uskutočnili sa ďalšie klinické štúdie s použitím omeprazolu, rosiglitazónu a desipramínu, v ktorých sa nezistili klinicky významné interakcie s enzýmami CYP 2C19, 2C8/9 a 2D6.

##### *Indukcia cytochrómu P450*

Výskum potenciálnej indukcie enzýmov CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 avanafilom na primárnych ľudských hepatocytoch *in vitro* neodhalil žiadne potenciálne interakcie pri klinicky významných koncentráciách.

##### *Transportéry*

Na základe výsledkov štúdií *in vitro* sa preukázal slabý potenciál avanafilu pôsobiť ako substrát P-gp a inhibítor P-gp s digoxínom ako substrátom pri nižších koncentráciách, ako bola vypočítaná koncentrácia v čreve. Potenciál avanafilu narúšať transport iných liekov sprostredkovaný P-gp nie je známy.

Na základe výsledkov *in vitro* štúdií môže byť avanafil v klinicky relevantných koncentráciách inhibítorom BCRP (jedného zo skupiny ATP-viažúcich transportérov).

V klinicky relevantných koncentráciách avanafil nie je inhibítorom transportérov organických aniónov OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, transportérov organických kationov OCT 1, OCT 2 a BSEP (exportná pumpa žlčových solí).

Vplyv avanafilu na iné transportéry nie je známy.

##### *Riociguát*

Predklinické štúdie ukázali aditívny účinok na zníženie krvného tlaku, keď boli inhibítory PDE5 kombinované s riociguátom. V klinických štúdiách, riociguát preukázal, že zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V študovanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o výhodnom klinickom účinku tejto kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane avanafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3.).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Spedra nie je indikovaná na použitie u žien.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu u gravidných žien. Štúdiami na zvieratách sa nepreukázali priame alebo nepriame účinky na graviditu, vývin embrya/plodu, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

### Laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití avanafilu počas laktácie.

### Fertilita

Nezistil sa žiadny účinok na pohyblivosť alebo morfológiu spermií po jednej perorálnej dávke avanafilu 200 mg u zdravých dobrovoľníkov.

V klinickej štúdií vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch a dospelých mužoch s miernou erektilnou dysfunkciou denné podávanie perorálnych dávok 100 mg avanafilu v priebehu 26 týždňov nebolo spojené s nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo morfológiu spermií.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Spedra má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže v klinických skúšaníach s avanafilom boli hlásené závraty a zmenené videnie, pacienti majú predtým, ako budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, poznať svoju reakciu na liek Spedra.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lieku Spedra je založený na 2 566 pacientoch vystavených avanafilu počas programu klinického vývoja. Najčastejšie nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách boli bolesť hlavy, sčervenenie, kongescia nosa a prínosových dutín a bolesť chrbta. Celkovo boli nežiaduce udalosti a nežiaduce reakcie u pacientov liečených avanafilom častejšie u pacientov s indexom telesnej hmotnosti (BMI) < 25 (pacienti s normálnym BMI).

V dlhodobej klinickej štúdií percento pacientov, u ktorých sa prejavili nežiaduce reakcie, klesalo so stúpajúcou dĺžkou vystavenia.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach na základe frekvencie podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Infekcie a nákazy			Chrípka Nazofaryngitída
Poruchy imunitného systému			Sezónna alergia
Poruchy metabolizmu a výživy			Dna
Psychické poruchy			Nespavosť

<b>Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)</b>			
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>
			Predčasná ejakulácia Neprimeraný pocit
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závraty Ospalosť Bolesť prínosových dutín	Psychomotorická hyperaktivita
<b>Poruchy oka</b>		Rozmazané videnie	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		Palpitácie	Angína pectoris Tachykardia
<b>Poruchy ciev</b>	Sčervenenie	Návaly tepla	Hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Kongescia nosa	Kongescia prínosových dutín Námahové dyspnoe	Rinorea Kongescia horných dýchacích ciest Epistaxa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		Dyspepsia Nauzea Vracanie Žalúdočné ťažkosti	Suchosť v ústach Gastritída Bolesť v spodnej časti brucha Hnačka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			Vyrážka
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Bolesť chrbta Stuhnutosť svalstva	Bolesť v bokoch Myalgia Svalové kŕče
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Polakizúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>			Porucha penisu Spontánna erekcia penisu Svrbenie genitálií
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Únava	Asténia Bolesť hrudníka Ochorenie podobné chrípke Periférny edém
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšená hladina pečeňových enzýmov Abnormálny elektrokardiogram Zvýšená srdcová frekvencia	Zvýšený krvný tlak Prítomnosť krvi v moči Srdcový šelest Zvýšená hladina antigénu špecifického pre prostatu Zvýšená hmotnosť Zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Nežiaduca reakcia (termín uprednostňovaný podľa MedDRA)			
Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
			Zvýšená hladina kreatinínu v krvi Zvýšená telesná teplota

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií pozorovaných s inými inhibítormi PDE5

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh hlásený malý počet prípadov nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION) a náhlej straty sluchu. Počas klinických skúšaní s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov priapizmu. Počas klinických skúšaní s avanafilom neboli hlásené žiadne prípady.

V klinických skúšaniach s inými inhibítormi PDE5 a po ich uvedení na trh bol hlásený malý počet prípadov hematúrie, hematospermie a penilnej hemorágie.

Po uvedení na trh iných inhibítorov PDE5 bola hlásená hypotenzia. V klinických skúšaniach s avanafilom boli hlásené závraty, symptóm, ktorý je bežným dôsledkom zníženého krvného tlaku (pozri časť 4.5).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Jedna dávka až 800 mg avanafilu sa podávala zdravým pacientom. Pacientom sa podávali viacnásobné denné dávky až 300 mg. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach, ale zvýšili sa ich výskyt a závažnosť.

V prípade predávkovania sa majú podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia. Neočakáva sa, že by sa dialýzou obličiek urýchlil klírens, pretože avanafil je do veľkej miery viazaný na plazmatické proteíny a neeliminuje sa močom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, Liečivá pri poruchách erekcie.  
ATC kód: G04BE10

#### Mechanizmus účinku

Avanafil je mimoriadne selektívny a silný reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5, ktorá špecificky rozkladá cyklický guanozín monofosfát (cGMP). Keď sexuálna stimulácia spôsobí lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 avanafilom vedie k zvýšenej hladine cGMP v kavernóznom telese penisu. To vedie k uvoľneniu hladkého svalstva a prítoku krvi do tkanív penisu, čo spôsobí erekciu. Avanafil nemá žiadny účinok v neprítomnosti sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

Štúdiami *in vitro* sa preukázalo, že avanafil je mimoriadne selektívny pre PDE5. Jeho účinok na PDE5 je silnejší ako na iné známe fosfodiesterázy (> 100-násobný oproti PDE6, > 1,000-násobný oproti

PDE4, PDE8 a PDE10, > 5,000-násobný oproti PDE2 a PDE7, > 10,000-násobný oproti PDE1, PDE3, PDE9 a PDE11). Avanafil je > 100-násobne silnejší v prípade PDE5 ako v prípade PDE6, ktorá sa nachádza v sietnici a je zodpovedná za fototransdukciu. Dôležitá je približne 20 000-násobná selektivita pre PDE5 oproti PDE3, enzýmu, ktorý sa nachádza v srdci a krvných cievach, pretože PDE3 sa podieľa na kontrole kontraktibility srdca.

V pletyzmografickej štúdii penisu (RigiScan) sa erekcie spôsobené avanafilom 200 mg považovali u niektorých mužov za dostatočné na penetráciu (60 % tvrdosť podľa RigiScanu) už po 20 minútach po podaní, pričom celková reakcia týchto pacientov na avanafil bola štatisticky významná v porovnaní s placebom v časovom intervale 20 – 40 minút.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinických skúšaní sa hodnotil účinok avanafilu na schopnosť mužov s erektilnou dysfunkciou (ED) dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na uspokojujúcu sexuálnu aktivitu. Avanafil sa hodnotil v 4 randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných paralelných skúšaní trvajúcich maximálne 3 mesiace vo všeobecnej populácii s ED, u pacientov s cukrovkou 1. alebo 2. typu a ED a u pacientov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy. Štvrtá štúdia skúmala nástup účinku avanafilu v dvoch dávkach (100 a 200 mg) ako subjektívny pomer pokusov o pohlavný styk zavŕšených úspešným pohlavným stykom. Celkovo 1774 pacientov dostalo avanafil, ktorý sa užíval podľa potreby v dávkach 50 mg (jedna štúdia), 100 mg a 200 mg (štyri štúdie) v uvedenom poradí. Pacienti dostali pokyn užiť 1 dávku lieku približne 30 minút pred začiatkom sexuálnej aktivity. Vo štvrtej štúdii dostali pacienti pokyn pokúsiť sa o pohlavný styk približne 15 minút po užití dávky lieku a sledovať nástup erotogénneho účinku avanafilu, ktorý užili podľa potreby v dávke 100 a 200 mg.

Podskupina pacientov bola navyše zaradená do otvoreného rozšíreného skúšania, v ktorom 493 pacientov dostávalo avanafil počas aspoň 6 mesiacov a 153 pacientov počas aspoň 12 mesiacov. Pacientom bol najprv priradený avanafil 100 mg, pričom kedykoľvek počas skúšania mohli požiadať o zvýšenie dávky avanafilu na 200 mg alebo o zníženie na 50 mg podľa individuálnej reakcie na liečbu.

Vo všetkých skúšaní sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie všetkých primárnych mier účinnosti pri všetkých troch dávkach avanafilu v porovnaní s placebom. Tieto rozdiely sa zachovali aj pri dlhodobej liečbe (v štúdiách so všeobecnou populáciou s erektilnou dysfunkciou, s diabetikmi s erektilnou dysfunkciou a s mužmi s erektilnou dysfunkciou po bilaterálnej nervy šetriacej radikálnej prostatektómii a v otvorenej rozšírenej štúdii).

Vo všeobecnej populácii s ED bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 47 %, 58 % a 59 % v skupinách s avanafilom 50 mg, 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 28 % v skupine s placebom.

U mužov s diabetes mellitus 1. alebo 2. typu bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 34 % a 40 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 21 % v skupine s placebom.

U mužov s ED po radikálnej prostatektómii šetriacej bilaterálne nervy bolo priemerné percento pokusov vedúcich k úspešnému styku približne 23 % a 26 % v skupinách s avanafilom 100 mg, resp. 200 mg v porovnaní s približne 9 % v skupine s placebom.

V štúdii Čas do nástupu účinku avanafil preukázal v porovnaní s placebom štatisticky významné zlepšenie v primárnom parametri účinnosti (priemer subjektívneho pomeru úspešnej odpovede v čase po podaní dávky lieku k SEP 3 (Sexual Encounter Profile), ktoré vyústilo do úspešného styku v 24,71 % pokusov po dávke 100 mg a 28,18 % po dávke 200 mg po približne 15 minútach po podaní lieku v porovnaní s 13,78 % v skupine s placebom.

Vo všetkých hlavných skúšaníach s avanafilom bolo percento úspešných pokusov o styk výrazne vyššie pre všetky dávky avanafilu v porovnaní s placebo. Platí to pre všetky pokusy vo všetkých skúmaných časových intervaloch po užití.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Spedra vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s erektilnou dysfunkciou (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Avanafil sa rýchlo absorbuje po perorálnom podaní s mediánom  $T_{max}$  30 až 45 minút. Jeho farmakokinetické vlastnosti sú úmerné dávke v celom rozsahu odporúčanej dávky. Eliminuje sa prevažne pečevým metabolizmom (hlavne enzýmom CYP3A4). Súbežné užívanie silných inhibitorov CYP3A4 (napríklad ketokonazolu a ritonaviru) je spojené so zvýšeným vystavením plazmy avanafilu (pozri časť 4.5). Terminálny polčas avanafilu je približne 6 – 17 hodín.

### Absorpcia

Avanafil sa rýchlo absorbuje. Maximálna pozorovaná koncentrácia v plazme sa dosiahne v priebehu 0,5 až 0,75 hodiny po perorálnom užití na lačno. Keď sa avanafil užíva spolu s vysokotučným jedlom, rýchlosť absorpcie sa zníži s priemerným oneskorením  $T_{max}$  o 1,25 hodiny a priemerným znížením hodnoty  $C_{max}$  o 39 % (200 mg). Nezistil sa žiadny účinok na úroveň vystavenia (AUC). Malé zmeny hodnoty  $C_{max}$  avanafilu sa považujú za minimálne klinicky významné.

### Distribúcia

Avanafil sa z približne 99 % viaže na plazmové proteíny. Väzba na proteíny je nezávislá od celkovej koncentrácie liečiva, veku a funkcie obličiek a pečene. Nezistilo sa, že by sa avanafil hromadil v plazme pri dávke 200 mg dvakrát denne počas 7 dní. Na základe meraní obsahu avanafilu v semene zdravých dobrovoľníkov 45 – 90 minút po užití sa zistilo, že menej ako 0,0002 % podanej dávky sa môže objaviť v semene pacientov.

### Biotransformácia

Avanafil sa odbúrava predovšetkým pečevými mikrozomálnymi izoenzýmami CYP3A4 (hlavná dráha) a CYP2C9 (vedľajšia dráha). Koncentrácie hlavných cirkulujúcich metabolitov M4 a M16 v plazme sú približne 23 %, resp. 29 % materskej zlúčeniny. Metabolit M4 má profil fosfodiesterázovej selektivity podobný avanafilu a inhibičnú schopnosť pre PDE5 *in vitro* na úrovni 18 % avanafilu. M4 teda predstavuje približne 4 % celkovej farmakologickej aktivity. Metabolit M16 nepôsobil proti PDE5.

### Eliminácia

Avanafil je u ľudí vo veľkej miere metabolizovaný. Po perorálnom podaní sa avanafil vylučuje ako metabolity prevažne stolicou (približne 63 % podanej perorálnej dávky) a v menšej miere v moči (približne 21 % podanej perorálnej dávky).

### Ďalšie osobitné populácie

#### *Starší*

U starších pacientov (65 rokov alebo starší) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u mladších pacientov (18 – 45 rokov). Údaje o jedincoch starších ako 70 rokov sú však obmedzené.

#### *Poškodenie obličiek*

U jedincov s miernym (klírens kreatinínu  $\geq 50 - < 80$  ml/min) a stredne závažným (klírens kreatinínu  $\geq 30 - < 50$  ml/min) poškodením obličiek sa nezmenili farmakokinetické vlastnosti jednej dávky 200 mg avanafilu. Nie sú dostupné žiadne údaje u jedincov so závažnou renálnou insuficienciou ani s chorobou obličiek v konečnom štádiu na hemodialýze.

#### *Poškodenie pečene*

U jedincov s miernym poškodením pečene (Child-Pugh A) sa zistilo porovnateľné vystavenie ako u jedincov s normálnou funkciou pečene po podaní jednej dávky 200 mg avanafilu.

Vystavenie 4 hodiny po dávke bolo nižšie u jedincov so stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene po podaní 200 mg avanafilu. Maximálna koncentrácia a vystavenie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali po podaní účinnej dávky avanafilu 100 mg pacientom s normálnou funkciou pečene.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu sa neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V skúšaní týkajúcom sa fertility a skorého embryonálneho vývinu potkanov došlo pri dávke 1 000 mg/kg/deň k poklesu fertility a pohyblivosti spermií, zmene estrálnych cyklov a zvýšeniu percenta abnormálnych spermií. Táto dávka spôsobila aj rodičovskú toxicitu u liečených samcov a samíc. Pri dávkach do 300 mg/kg/deň (u samcov potkanov 9-násobok vystavenia u človeka na základe hodnoty AUC pri neviazanom lieku v dávke 200 mg) sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu ani parametre spermií. Nezistili sa žiadne nálezy súvisiace s liečbou na semenníkoch myši a potkanov liečených dávkami do 600 alebo 1 000 mg/kg/deň počas 2 rokov ani žiadne nálezy na semenníkoch psov liečených avanafilom počas 9 mesiacov s vystavením 110-krát vyšším ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka (MRHD).

U gravidných potkanov sa pri dávkach do 300 mg/kg/deň (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup> u pacienta s hmotnosťou 60 kg) nezistili žiadne dôkazy teratogenicity, embryotoxicity ani fetotoxicity. Pri dávke toxickej pre matku 1 000 mg/kg/deň (približne 49-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) došlo k zníženiu telesnej hmotnosti plodu bez príznakov teratogenicity. U gravidných králikov sa pri dávkach do 240 mg/kg/deň (približne 23-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) nepozorovala žiadna teratogenicita, embryotoxicita ani fetotoxicita. V štúdií na králikoch sa pozorovala toxicita matky pri dávke 240 mg/kg/deň.

V štúdií prenatalného a postnatalného vývinu potkanov sa u mláďat zistil trvalý pokles telesnej hmotnosti pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej (približne 15-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>) a oneskorený pohlavný vývin pri dávke 600 mg/kg/deň (približne 29-násobok MRHD v mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol  
Kyselina fumarová  
Hydroxypropylcelulóza  
Hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná  
Uhličitan vápenatý  
Magnéziumstearát  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Perforovaný blister s jednotlivými dávkami z PVC/PCTFE/hliníka alebo z PVC/PVDC/hliníka v škatuliach po 2x1, 4x1, 8x1 a 12x1 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne špeciálne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. jún 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. apríl 2018

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Menarini – Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Drážďany  
Nemecko

alebo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 50 mg tablety  
avanafil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 50 mg avanafilu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

4x1 tablet  
8x1 tablet  
12x1 tablet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Spedra 50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 50 mg tablety  
avanafil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini Luxembourg

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 100 mg tablety  
avanafil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 100 mg avanafilu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

2x1 tablet  
4x1 tablet  
8x1 tablet  
12x1 tablet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**



**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Spedra 100 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 100 mg tablety  
avanafil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini Luxembourg S.A.

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠÍ OBAL**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 200 mg tablety  
avanafil

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 200 mg avanafilu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

4x1 tablet  
8x1 tablet  
12x1 tablet  
2x1 tablet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Spedra 200 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Spedra 200 mg tablety  
avanafil

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Menarini Luxembourg

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Spedra 50 mg tablety

avanafil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Spedra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Spedru
3. Ako užívať Spedru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spedru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Spedra a na čo sa používa**

Spedra obsahuje liečivo avanafil. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Spedra je určená na liečbu dospelých mužov trpiacich erektilnou dysfunkciou (známou aj ako impotencia). K tej dochádza vtedy, keď nedokážete dosiahnuť stoporenie penisu alebo udržať tvrdý penis na sexuálnu aktivitu.

Spedra účinkuje tak, že pomáha uvoľniť krvné cievy vo vašom penise. Tým sa zvyšuje prítok krvi do penisu, čo mu pomáha zostať tvrdý a stoporený, keď ste sexuálne vzrušený. Spedra nelieči vaše ochorenie.

Je dôležité pripomenúť, že Spedra funguje len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný. Vy a vaša partnerka stále musíte použiť predohru ako prípravu na sex – presne tak, ako keby ste neužívali pomocný liek.

Spedra vám nepomôže, ak nemáte erektilnú dysfunkciu. Spedra nie je určená pre ženy.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Spedru**

**Neužívajte Spedru:**

- ak ste alergický na avanafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Spedra môže zvyšovať účinky týchto liekov a závažným spôsobom znížiť váš krvný tlak,

- ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nefinavir alebo atazanavir,
- ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín,
- ak máte závažný problém so srdcom,
- ak ste mali mozgovú príhodu alebo srdcový infarkt v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ak máte nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak nekontrolovaný liekmi,
- ak máte bolesti hrudníka (angína pectoris) alebo vás bolí hrudník počas pohlavného styku,
- ak máte závažný problém s pečeňou alebo obličkami,
- ak ste stratili zrak v jednom oku v dôsledku nedostatočného prísunu krvi do oka (nearteritická ischemická neuropatia zrkovitého nervu [NAION]),
- ak máte v rodine niektoré závažné problémy s očami (napríklad pigmentovú retinitídu),
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pulmonárnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach) a chronickej tromboembolickej pulmonárnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach sekundárne z krvných zrazenín). Inhibítory PDE5 preukázali zvýšenie hypotenzívneho účinku tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, neužívajte Spedru. Ak si nie ste istý, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Spedru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak máte ťažkosti so srdcom. Môže byť pre vás riskantné mať pohlavný styk.
- ak trpíte priapizmom, teda pretrvávajúcou erekciou, ktorá trvá 4 hodiny alebo dlhšie. Môže k tomu dochádzať u mužov s ochoreniami, ako sú kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia,
- ak máte fyzické ochorenie, ktoré ovplyvňuje tvar vášho penisu (napríklad anguláciu, Peyronieho ochorenie alebo kavernóznou fibrózu),
- ak máte akúkoľvek poruchu krvácania alebo aktívny peptický vred.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

### Problémy so zrakom alebo sluchom

Niektorí muži užívajúci lieky podobné lieku Spedra mali problémy so zrakom a sluchom – podrobnejšie informácie sa nachádzajú v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“. Nie je známe, či tieto problémy priamo súvisia s liekom Spedra, s inými ochoreniami, ktoré môžete mať, alebo s kombináciou faktorov.

Ak počas užívania Spedry spozorujete náhle zhoršenie alebo stratu zraku alebo je vaše videnie skreslené alebo stmavené, prestaňte užívať Spedru a ihneď kontaktujte svojho lekára.

### **Deti a dospelávajúci**

Spedru nemajú užívať deti a dospelávajúci mladší ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Spedra**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Spedra totiž môže ovplyvňovať spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Spedra.

Oznámte svojmu lekárovi a neužívajte Spedru najmä vtedy, ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Preukázalo sa, že liek Spedra zvyšuje účinky týchto liekov a závažným spôsobom znižuje krvný tlak. Spedru neužívajte ani vtedy,



ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir alebo atazanavir, alebo ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín (pozri začiatok časti 2 „Neužívajte Spedru“).

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- tzv. alfa-blokátory – na problémy s prostatou alebo na zníženie vysokého krvného tlaku,
- lieky na nepravidelný srdcový tep (tzv. arytmiu), napríklad chinidín, prokainamid, amiodarón alebo sotalol,
- antibiotiká na infekcie, napríklad erytromycín,
- fenobarbital alebo primidón – na epilepsiu,
- karbamazepín – na epilepsiu, na stabilizáciu nálady alebo na niektoré typy bolesti,
- iné lieky, ktoré môžu znižovať odbúravanie lieku Spedra vo vašom tele („stredne silné inhibitory enzýmu CYP3A4“), vrátane amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu,
- riociguát.

Neužívajte Spedru spolu s inými liekmi na erektilnú dysfunkciu, ako je sildenafil, tadalafil alebo vardenafil.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Spedra a nápoje a alkohol**

Grepfruitová šťava môže zvyšovať účinok lieku Spedra, takže sa nemá piť v priebehu 24 hodín pred jej užitím.

Pitie alkoholu zároveň s užívaním lieku Spedra môže zvýšiť vašu srdcovú frekvenciu a znížiť váš krvný tlak. Môžete pocítiť závraty (najmä pri vstávaní), bolesť hlavy, alebo vnímať búšenie srdca v hrudi (palpitácie). Pitie alkoholu môže takisto znížiť vašu schopnosť dosiahnuť erekciu.

### **Plodnosť**

Nezistil sa žiadny účinok na pohyb alebo štruktúru spermií po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg avanafilu u zdravých dobrovoľníkov.

Opakované perorálne podávanie 100 mg avanafilu počas 26 týždňov zdravým dobrovoľníkom a dospelým mužom s miernou erektilnou dysfunkciou nebolo spojené so žiadnymi nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo tvar spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Spedra vám môže spôsobiť závraty alebo ovplyvniť vaše videnie. Ak sa to stane, nevedzte vozidlá ani bicykel, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Spedru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 100 mg tableta podľa potreby. Spedru nesmiete užívať viac než raz denne. Váš lekár vám môže predpísať dávku jednu 200 mg tabletu, ak sa rozhodol, že 100 mg dávka bola pre vás príliš slabá, alebo dávku jednu 50 mg tabletu, ak sa lekár rozhodol, že 100 mg tableta bola pre vás príliš silná. Úprava dávky môže byť potrebná aj vtedy, keď sa Spedra užíva spolu s niektorými inými liekmi. Ak užívate liek, ako napríklad erytromycín, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol,

fosamprenavir alebo verapamil (tzv. stredne silné inhibítory enzýmu CYP3A4), odporúčaná dávka lieku Spedra je 100 mg tableta s intervalom aspoň 2 dni medzi dávkami.

Spedru máte užiť približne 30 minút pred pohlavným stykom. Pamätajte na to, že Spedra vám pomôže dosiahnuť erekciu len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný.

Spedru možno užívať s jedlom alebo bez neho. Ak sa užíva s jedlom, môže začať účinkovať neskôr.

#### **Ak užíjete viac lieku Spedra, ako máte**

Ak užíjete príliš veľa lieku Spedra, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Môže sa u vás prejavíť viac vedľajších účinkov ako zvyčajne a môžu byť horšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadom užívania lieku Spedra, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky**

**Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek Spedra a ihneď vyhľadajte lekára – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:**

- erekcia, ktorá neopadne (tzv. priapizmus). Ak máte erekciu, ktorá trvá dlhšie ako 4 hodiny, je nutné to liečiť čo najskôr, pretože môže dôjsť k trvalému poškodeniu vášho penisu (vrátane neschopnosti dosiahnuť erekciu).
- rozmazané videnie,
- náhle zhoršenie alebo strata videnia v jednom oku alebo oboch očiach,
- náhle zhoršenie alebo strata sluchu (niekedy takisto môžete cítiť závraty alebo vám môže zvonieť v ušiach).

Ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Spedru a ihneď vyhľadajte lekára.

##### **Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:**

##### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- bolesť hlavy,
- sčervenenie,
- upchatie nosa.

##### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- pocit závratov,
- pocit ospalosti alebo veľkej únavy,
- upchatie prínosových dutín,
- bolesť chrbta,
- návaly tepla,
- pocit dýchacích ťažkostí pri námahe,
- zmeny srdcového tepu pozorované na srdcovom zázname (EKG),
- zvýšený srdcový tep,
- vnímanie búšenia srdca v hrudi (palpitácie),

- porucha trávenia, pocit žalúdočnej nevoľnosti alebo žalúdočná nevoľnosť,
- rozmazané videnie,
- zvýšená hladina pečeneových enzýmov.

#### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)**

- chrípka,
- ochorenie podobné chrípke,
- upchatý nos alebo nádcha,
- senná nádcha,
- upchatie nosa, prínosových dutín alebo hornej časti dýchacích ciest privádzajúcich vzduch do pľúc,
- dna,
- problémy so spaním (nespavosť),
- predčasná ejakulácia,
- zvláštny pocit,
- pocit neschopnosti zostať v pokoji,
- bolesť hrudníka,
- závažná bolesť hrudníka,
- rýchly srdcový tep,
- vysoký krvný tlak,
- suchosť v ústach,
- bolesť žalúdka alebo pálenie záhy,
- bolesť alebo nepríjemný pocit v spodnej časti brucha,
- hnačka,
- vyrážka,
- bolesť v spodnej časti chrbta alebo po stranách spodnej časti hrudníka,
- bolesti svalov,
- svalové kŕče,
- časté močenie,
- porucha penisu,
- spontánna erekcia bez sexuálnej stimulácie,
- svrbenie v oblasti genitálií,
- nepretržitý pocit slabosti alebo únavy,
- opuch chodidiel alebo členkov,
- zvýšený krvný tlak,
- ružový alebo červený moč, krv v moči,
- abnormálny zvuk vychádzajúci zo srdca,
- abnormálny výsledok krvného testu prostaty nazývaný „PSA“,
- abnormálny výsledok krvného testu na bilirubín, chemickú látku tvorenú pri normálnom rozklade červených krviniek,
- abnormálny výsledok krvného testu na kreatinín, chemickú látku vylučovanú močom, ktorá slúži ako parameter funkcie obličiek,
- prírastok hmotnosti,
- horúčka,
- krvácanie z nosa.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Spedru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Spedra obsahuje

- Liečivo je avanafil. Každá tableta obsahuje 50 mg avanafilu.
- Ďalšie zložky sú manitol, kyselina fumarová, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylcelulóza čiastočne substituovaná, uhličitan vápenatý, magnéziumstearát a žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Spedra a obsah balenia

Spedra je bledožltá oválna tableta s označením „50“ na jednej strane. Tablety sa nachádzajú v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami, v baleniach obsahujúcich 4x1, 8x1 alebo 12x1 tablet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

Luxembursko

### Výrobca:

Menarini – Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Drážďany

Nemecko

alebo

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +3520264976

**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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Spedra 100 mg tablety

avanafil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Spedra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Spedru
3. Ako užívať Spedru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spedru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je liek Spedra a na čo sa používa**

Spedra obsahuje liečivo avanafil. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Spedra je určená na liečbu dospelých mužov trpiacich erektilnou dysfunkciou (známou aj ako impotencia). K tej dochádza vtedy, keď nedokázate dosiahnuť stoporenie penisu alebo udržať tvrdý penis na sexuálnu aktivitu.

Spedra účinkuje tak, že pomáha uvoľniť krvné cievy vo vašom penise. Tým sa zvyšuje prítok krvi do penisu, čo mu pomáha zostať tvrdý a stoporený, keď ste sexuálne vzrušený. Spedra nelieči vaše ochorenie.

Je dôležité pripomenúť, že Spedra funguje len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný. Vy a vaša partnerka stále musíte použiť predohru ako prípravu na sex – presne tak, ako keby ste neužívali pomocný liek.

Spedra vám nepomôže, ak nemáte erektilnú dysfunkciu. Spedra nie je určená pre ženy.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Spedru**

**Neužívajte Spedru:**

- ak ste alergický na avanafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Spedra môže zvyšovať účinky týchto liekov a závažným spôsobom znížiť váš krvný tlak,

- ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir alebo atazanavir,
- ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín,
- ak máte závažný problém so srdcom,
- ak ste mali mozgovú príhodu alebo srdcový infarkt v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ak máte nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak nekontrolovaný liekmi,
- ak máte bolesti hrudníka (angína pectoris) alebo vás bolí hrudník počas pohlavného styku,
- ak máte závažný problém s pečeňou alebo obličkami,
- ak ste stratili zrak v jednom oku v dôsledku nedostatočného prísunu krvi do oka (nearteritická ischemická neuropatia zrkovitého nervu [NAION]),
- ak máte v rodine niektoré závažné problémy s očami (napríklad pigmentovú retinitídu),
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pulmonárnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach) a chronickej tromboembolickej pulmonárnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach sekundárne z krvných zrazenín). Inhibítory PDE5 preukázali zvýšenie hypotenzívneho účinku tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, neužívajte Spedru. Ak si nie ste istý, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Spedru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak máte ťažkosti so srdcom. Môže byť pre vás riskantné mať pohlavný styk.
- ak trpíte priapizmom, teda pretrvávajúcou erekciou, ktorá trvá 4 hodiny alebo dlhšie. Môže k tomu dochádzať u mužov s ochoreniami, ako sú kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia,
- ak máte fyzické ochorenie, ktoré ovplyvňuje tvar vášho penisu (napríklad anguláciu, Peyronieho ochorenie alebo kavernóznou fibrózu),
- ak máte akúkoľvek poruchu krvácania alebo aktívny peptický vred.

Ak sa vás týka ktorékoľvek zvyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

### Problémy so zrakom alebo sluchom

Niektorí muži užívajúci lieky podobné lieku Spedra mali problémy so zrakom a sluchom – podrobnejšie informácie sa nachádzajú v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“. Nie je známe, či tieto problémy priamo súvisia s liekom Spedra, s inými ochoreniami, ktoré môžete mať, alebo s kombináciou faktorov.

Ak počas užívania Spedry spozorujete náhle zhoršenie alebo stratu zraku alebo je vaše videnie skreslené alebo stmavené, prestaňte užívať Spedru a ihneď kontaktujte svojho lekára.

### **Deti a dospelávajúci**

Spedru nemajú užívať deti a dospelávajúci mladší ako 18 rokov.

### **Iné lieky a Spedra**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Spedra totiž môže ovplyvňovať spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Spedra.



Oznámte svojmu lekárovi a neužívajte Spedru najmä vtedy, ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Preukázalo sa, že liek Spedra zvyšuje účinky týchto liekov a závažným spôsobom znižuje krvný tlak. Spedru neužívajte ani vtedy, ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir alebo atazanavir, alebo ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín (pozri začiatok časti 2 „Neužívajte Spedru“).

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- tzv. alfa-blokátory – na problémy s prostatou alebo na zníženie vysokého krvného tlaku,
- lieky na nepravidelný srdcový tep (tzv. arytmiu), napríklad chinidín, prokainamid, amiodarón alebo sotalol,
- antibiotiká na infekcie, napríklad erytromycín,
- fenobarbital alebo primidón – na epilepsiu,
- karbamazepín – na epilepsiu, na stabilizáciu nálady alebo na niektoré typy bolesti,
- iné lieky, ktoré môžu znižovať odbúravanie lieku Spedra vo vašom tele („stredne silné inhibítory enzýmu CYP3A4“), vrátane amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu,
- riociguát.

Neužívajte Spedru spolu s inými liekmi na erektilnú dysfunkciu, ako je sildenafil, tadalafil alebo vardenafil.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Spedra a nápoje a alkohol**

Grepfruitová šťava môže zvyšovať účinok lieku Spedra, takže sa nemá piť v priebehu 24 hodín pred jej užitím.

Pitie alkoholu zároveň s užívaním lieku Spedra môže zvýšiť vašu srdcovú frekvenciu a znížiť váš krvný tlak. Môžete pocítiť závraty (najmä pri vstávaní), bolesť hlavy, alebo vnímať búšenie srdca v hrudi (palpitácie). Pitie alkoholu môže takisto znížiť vašu schopnosť dosiahnuť erekciu.

### **Plodnosť**

Nezistil sa žiadny účinok na pohyb alebo štruktúru spermií po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg avanafilu u zdravých dobrovoľníkov.

Opakované perorálne podávanie 100 mg avanafilu počas 26 týždňov zdravým dobrovoľníkom a dospelým mužom s miernou erektilnou dysfunkciou nebolo spojené so žiadnymi nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo tvar spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Spedra vám môže spôsobiť závraty alebo ovplyvniť vaše videnie. Ak sa to stane, neved'te vozidlá ani bicykel, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Spedru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 100 mg tableta podľa potreby. Spedru nesmiete užívať viac než raz denne. Váš lekár vám môže predpísať dávku jednu 200 mg tabletu, ak sa rozhodol, že 100 mg dávka bola pre vás príliš slabá, alebo dávku jednu 50 mg tabletu, ak sa lekár rozhodol, že 100 mg tableta bola pre vás

príliš silná. Úprava dávky môže byť potrebná aj vtedy, keď sa Spedra užíva spolu s niektorými inými liekmi. Ak užívate liek, ako napríklad erytromycín, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir alebo verapamil (tzv. stredne silné inhibítory enzýmu CYP3A4), odporúčaná dávka lieku Spedra je 100 mg tableta s intervalom aspoň 2 dni medzi dávkami.

Spedru máte užiť približne 15 až 30 minút pred pohlavným stykom. Pamätajte na to, že liek Spedra vám pomôže dosiahnuť erekciu len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný.

Spedru možno užívať s jedlom alebo bez neho. Ak sa užíva s jedlom, môže začať účinkovať neskôr.

#### **Ak užijete viac lieku Spedra, ako máte**

Ak užijete príliš veľa lieku Spedra, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Môže sa u vás prejaviť viac vedľajších účinkov ako zvyčajne a môžu byť horšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadom užívania lieku Spedra, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky**

**Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek Spedra a ihneď vyhľadajte lekára – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:**

- erekcia, ktorá neopadne (tzv. priapizmus). Ak máte erekciu, ktorá trvá dlhšie ako 4 hodiny, je nutné to liečiť čo najskôr, pretože môže dôjsť k trvalému poškodeniu vášho penisu (vrátane neschopnosti dosiahnuť erekciu).
- rozmazané videnie,
- náhle zhoršenie alebo strata videnia v jednom oku alebo oboch očiach,
- náhle zhoršenie alebo strata sluchu (niekedy takisto môžete cítiť závraty alebo vám môže zvonieť v ušiach).

Ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Spedru a ihneď vyhľadajte lekára.

##### **Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:**

##### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- bolesť hlavy,
- sčervenenie,
- upchatie nosa,

##### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- pocit závratov,
- pocit ospalosti alebo veľkej únavy,
- upchatie prínosových dutín,
- bolesť chrbta,
- návaly tepla,
- pocit dýchacích ťažkostí pri námahe,
- zmeny srdcového tepu pozorované na srdcovom zázname (EKG),
- zvýšený srdcový tep,

- vnímanie búšenia srdca v hrudi (palpitácie),
- porucha trávenia, pocit žalúdočnej nevoľnosti alebo žalúdočná nevoľnosť,
- rozmazané videnie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

#### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)**

- chrípka,
- ochorenie podobné chrípke,
- upchatý nos alebo nádcha,
- senná nádcha,
- upchatie nosa, prínosových dutín alebo hornej časti dýchacích ciest privádzajúcich vzduch do pľúc,
- dna,
- problémy so spaním (nespavosť),
- predčasná ejakulácia,
- zvláštny pocit,
- pocit neschopnosti zostať v pokoji,
- bolesť hrudníka,
- závažná bolesť hrudníka,
- rýchly srdcový tep,
- vysoký krvný tlak,
- suchosť v ústach,
- bolesť žalúdka alebo pálenie záhy,
- bolesť alebo nepríjemný pocit v spodnej časti brucha,
- hnačka,
- vyrážka,
- bolesť v spodnej časti chrbta alebo po stranách spodnej časti hrudníka,
- bolesti svalov,
- svalové kŕče,
- časté močenie,
- porucha penisu,
- spontánna erekcia bez sexuálnej stimulácie,
- svrbenie v oblasti genitálií,
- nepretržitý pocit slabosti alebo únavy,
- opuch chodidiel alebo členkov,
- zvýšený krvný tlak,
- ružový alebo červený moč, krv v moči,
- abnormálny zvuk vychádzajúci zo srdca,
- abnormálny výsledok krvného testu prostaty nazývaný „PSA“,
- abnormálny výsledok krvného testu na bilirubín, chemickú látku tvorenú pri normálnom rozklade červených krviniek,
- abnormálny výsledok krvného testu na kreatinín, chemickú látku vylučovanú močom, ktorá slúži ako parameter funkcie obličiek,
- prírastok hmotnosti,
- horúčka,
- krvácanie z nosa.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia**

uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Spedru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Spedra obsahuje

- Liečivo je avanafil. Každá tableta obsahuje 100 mg avanafilu.
- Ďalšie zložky sú manitol, kyselina fumarová, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylcelulóza čiastočne substituovaná, uhličitan vápenatý, magnéziumstearát a žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Spedra a obsah balenia

Spedra je bledožltá oválna tableta s označením „100“ na jednej strane. Tablety sa nachádzajú v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami, v baleniach obsahujúcich 2x1, 4x1, 8x1 alebo 12x1 tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

### Výrobca:

Menarini – Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Drážďany  
Nemecko

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +3520264976

**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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Spedra 200 mg tablety

avanafil

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Spedra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Spedru
3. Ako užívať Spedru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Spedru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Spedra a na čo sa používa**

Spedra obsahuje liečivo avanafil. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5). Spedra je určená na liečbu dospelých mužov trpiacich erektilnou dysfunkciou (známou aj ako impotencia). K tej dochádza vtedy, keď nedokázate dosiahnuť stoporenie penisu alebo udržať tvrdý penis na sexuálnu aktivitu.

Spedra účinkuje tak, že pomáha uvoľniť krvné cievy vo vašom penise. Tým sa zvyšuje prítok krvi do penisu, čo mu pomáha zostať tvrdý a stoporený, keď ste sexuálne vzrušený. Spedra nelieči vaše ochorenie.

Je dôležité pripomenúť, že Spedra funguje len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný. Vy a vaša partnerka stále musíte použiť predohru ako prípravu na sex – presne tak, ako keby ste neužívali pomocný liek.

Spedra vám nepomôže, ak nemáte erektilnú dysfunkciu. Spedra nie je určená pre ženy.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Spedru**

**Neužívajte Spedru:**

- ak ste alergický na avanafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Spedra môže zvyšovať účinky týchto liekov a závažným spôsobom znížiť váš krvný tlak,
- ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir alebo atazanavir,

- ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín,
- ak máte závažný problém so srdcom,
- ak ste mali mozgovú príhodu alebo srdcový infarkt v priebehu posledných 6 mesiacov,
- ak máte nízky krvný tlak alebo vysoký krvný tlak nekontrolovaný liekmi,
- ak máte bolesti hrudníka (angína pectoris) alebo vás bolí hrudník počas pohlavného styku,
- ak máte závažný problém s pečeňou alebo obličkami,
- ak ste stratili zrak v jednom oku v dôsledku nedostatočného prísunu krvi do oka (nearteritická ischemická neuropatia zrakového nervu [NAION]),
- ak máte v rodine niektoré závažné problémy s očami (napríklad pigmentovú retinitídu),
- ak užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pulmonárnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach) a chronickej tromboembolickej pulmonárnej hypertenzie (t.j. vysoký krvný tlak v pľúcach sekundárne z krvných zrazenín). Inhibítory PDE5 preukázali zvýšenie hypotenzívneho účinku tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si nie ste istý, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, neužívajte Spedru. Ak si nie ste istý, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

## Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Spedru, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak máte ťažkosti so srdcom. Môže byť pre vás riskantné mať pohlavný styk.
- ak trpíte priapizmom, teda pretrvávajúcou erekciou, ktorá trvá 4 hodiny alebo dlhšie. Môže k tomu dochádzať u mužov s ochoreniami, ako sú kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia,
- ak máte fyzické ochorenie, ktoré ovplyvňuje tvar vášho penisu (napríklad anguláciu, Peyronieho ochorenie alebo kavernóznou fibrózu),
- ak máte akúkoľvek poruchu krvácania alebo aktívny peptický vred.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

### Problémy so zrakom alebo sluchom

Niektorí muži užívajúci lieky podobné lieku Spedra mali problémy so zrakom a sluchom – podrobnejšie informácie sa nachádzajú v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“. Nie je známe, či tieto problémy priamo súvisia s liekom Spedra, s inými ochoreniami, ktoré môžete mať, alebo s kombináciou faktorov.

Ak počas užívania Spedry spozorujete náhle zhoršenie alebo stratu zraku alebo je vaše videnie skreslené alebo stmavené, prestaňte užívať Spedru a ihneď kontaktujte svojho lekára.

## Deti a dospelávajúci

Spedru nemajú užívať deti a dospelávajúci mladší ako 18 rokov.

## Iné lieky a Spedra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Spedra totiž môže ovplyvňovať spôsob, akým niektoré iné lieky účinkujú. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Spedra.

Oznámte svojmu lekárovi a neužívajte Spedru najmä vtedy, ak užívate tzv. nitrátové lieky na bolesť hrudníka (angína pectoris), napríklad amylnitrit alebo glyceryl trinitrát. Preukázalo sa, že liek Spedra



zvyšuje účinky týchto liekov a závažným spôsobom znižuje krvný tlak. Spedru neužívajte ani vtedy, ak užívate lieky na HIV alebo AIDS, napríklad ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir alebo atazanavir, alebo ak užívate lieky na plesňové infekcie, napríklad ketokonazol, itrakonazol alebo vorikonazol, alebo niektoré antibiotiká na bakteriálne infekcie, napríklad klaritromycín alebo telitromycín (pozri začiatok časti 2 „Neužívajte Spedru“).

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- tzv. alfa-blokátory – na problémy s prostatou alebo na zníženie vysokého krvného tlaku,
- lieky na nepravidelný srdcový tep (tzv. arytmiu), napríklad chinidín, prokainamid, amiodarón alebo sotalol,
- antibiotiká na infekcie, napríklad erytromycín,
- fenobarbital alebo primidón – na epilepsiu,
- karbamazepín – na epilepsiu, na stabilizáciu nálady alebo na niektoré typy bolesti,
- iné lieky, ktoré môžu znižovať odbúravanie lieku Spedra vo vašom tele („stredne silné inhibítory enzýmu CYP3A4“), vrátane amprenaviru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenaviru a verapamilu.,
- riociguát.

Neužívajte Spedru spolu s inými liekmi na erektilnú dysfunkciu, ako je sildenafil, tadalafil alebo vardenafil.

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného, pred užitím lieku Spedra sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Spedra a nápoje a alkohol**

Grepfruitová šťava môže zvyšovať účinok lieku Spedra, takže sa nemá piť v priebehu 24 hodín pred jej užitím.

Pitie alkoholu zároveň s užívaním lieku Spedra môže zvýšiť vašu srdcovú frekvenciu a znížiť váš krvný tlak. Môžete pocítiť závraty (najmä pri vstávaní), bolesť hlavy, alebo vnímať búšenie srdca v hrudi (palpitácie). Pitie alkoholu môže takisto znížiť vašu schopnosť dosiahnuť erekciu.

### **Plodnosť**

Nezistil sa žiadny účinok na pohyb alebo štruktúru spermií po jednorazovej perorálnej dávke 200 mg avanafilu u zdravých dobrovoľníkov.

Opakované perorálne podávanie 100 mg avanafilu počas 26 týždňov zdravým dobrovoľníkom a dospelým mužom s miernou erektilnou dysfunkciou nebolo spojené so žiadnymi nežiaducimi účinkami na koncentráciu, počet, pohyblivosť alebo tvar spermií.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Spedra vám môže spôsobiť závraty alebo ovplyvniť vaše videnie. Ak sa to stane, nevedzte vozidlá ani bicykel, nepoužívajte nástroje ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Spedru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 100 mg tableta podľa potreby. Spedru nesmiete užívať viac než raz denne. Váš lekár vám môže predpísať dávku jednu 200 mg tabletu, ak sa rozhodol, že 100 mg dávka bola pre vás príliš slabá, alebo dávku jednu 50 mg tabletu, ak sa lekár rozhodol, že 100 mg tableta bola pre vás príliš silná. Úprava dávky môže byť potrebná aj vtedy, keď sa Spedra užíva spolu s niektorými inými liekmi. Ak užívate liek, ako napríklad erytromycín, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol,

fosamprenavir alebo verapamil (tzv. stredne silné inhibítory enzýmu CYP3A4), odporúčaná dávka lieku Spedra je 100 mg tableta s intervalom aspoň 2 dni medzi dávkami.

Spedru máte užiť približne 15 až 30 minút pred pohlavným stykom. Pamätajte na to, že liek Spedra vám pomôže dosiahnuť erekciu len vtedy, keď ste sexuálne stimulovaný.

Spedru možno užívať s jedlom alebo bez neho. Ak sa užíva s jedlom, môže začať účinkovať neskôr.

#### **Ak užíjete viac lieku Spedra, ako máte**

Ak užíjete príliš veľa lieku Spedra, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Môže sa u vás prejavíť viac vedľajších účinkov ako zvyčajne a môžu byť horšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadom užívania lieku Spedra, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

##### **Závažné vedľajšie účinky**

**Ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať liek Spedra a ihneď vyhľadajte lekára – môžete potrebovať naliehavú lekársku starostlivosť:**

- erekcia, ktorá neopadne (tzv. priapizmus). Ak máte erekciu, ktorá trvá dlhšie ako 4 hodiny, je nutné to liečiť čo najskôr, pretože môže dôjsť k trvalému poškodeniu vášho penisu (vrátane neschopnosti dosiahnuť erekciu).
- rozmazané videnie,
- náhle zhoršenie alebo strata videnia v jednom oku alebo oboch očiach,
- náhle zhoršenie alebo strata sluchu (niekedy takisto môžete cítiť závraty alebo vám môže zvonieť v ušiach).

Ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených závažných vedľajších účinkov, prestaňte užívať Spedru a ihneď vyhľadajte lekára.

##### **Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:**

##### **Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)**

- bolesť hlavy,
- sčervenenie,
- upchatie nosa,

##### **Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)**

- pocit závratov,
- pocit ospalosti alebo veľkej únavy,
- upchatie prínosových dutín,
- bolesť chrbta,
- návaly tepla,
- pocit dýchacích ťažkostí pri námahe,
- zmeny srdcového tepu pozorované na srdcovom zázname (EKG),
- zvýšený srdcový tep,
- vnímanie búšenia srdca v hrudi (palpitácie),
- porucha trávenia, pocit žalúdočnej nevoľnosti alebo žalúdočná nevoľnosť,

- rozmazané videnie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov.

### **Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)**

- chrípka,
- ochorenie podobné chrípke,
- upchatý nos alebo nádcha,
- senná nádcha,
- upchatie nosa, prínosových dutín alebo hornej časti dýchacích ciest privádzajúcich vzduch do pľúc,
- dna,
- problémy so spaním (nespavosť),
- predčasná ejakulácia,
- zvláštny pocit,
- pocit neschopnosti zostať v pokoji,
- bolesť hrudníka,
- závažná bolesť hrudníka,
- rýchly srdcový tep,
- vysoký krvný tlak,
- suchosť v ústach,
- bolesť žalúdka alebo pálenie záhy,
- bolesť alebo nepríjemný pocit v spodnej časti brucha,
- hnačka,
- vyrážka,
- bolesť v spodnej časti chrbta alebo po stranách spodnej časti hrudníka,
- bolesti svalov,
- svalové kŕče,
- časté močenie,
- porucha penisu,
- spontánna erekcia bez sexuálnej stimulácie,
- svrbenie v oblasti genitálií,
- nepretržitý pocit slabosti alebo únavy,
- opuch chodidiel alebo členkov,
- zvýšený krvný tlak,
- ružový alebo červený moč, krv v moči,
- abnormálny zvuk vychádzajúci zo srdca,
- abnormálny výsledok krvného testu prostaty nazývaný „PSA“,
- abnormálny výsledok krvného testu na bilirubín, chemickú látku tvorenú pri normálnom rozklade červených krviniek,
- abnormálny výsledok krvného testu na kreatinín, chemickú látku vylučovanú močom, ktorá slúži ako parameter funkcie obličiek,
- prírastok hmotnosti,
- horúčka
- krvácanie z nosa.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Spedru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Spedra obsahuje

- Liečivo je avanafil. Každá tableta obsahuje 200 mg avanafilu.
- Ďalšie zložky sú manitol, kyselina fumarová, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylcelulóza čiastočne substituovaná, uhličitan vápenatý, magnéziumstearát a žltý oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Spedra a obsah balenia

Spedra je bledožltá oválna tableta s označením „200“ na jednej strane. Tablety sa nachádzajú v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami, v baleniach obsahujúcich 2x1, 4x1, 8x1 alebo 12x1 tabliet.

Na trh vo vašej krajine nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

### Výrobca:

Menarini – Von Heyden GmbH  
Leipziger Strasse 7-13  
01097 Drážďany  
Nemecko

alebo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Menarini International Operations Luxembourg  
S.A.  
Tel: +3520264976

**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

**Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK  
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickej aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre avanafil dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o centrálnej seróznej chorioretinopatii z literatúry a spontánnych hlásení, vrátane jedného prípadu s blízkym časovým vzťahom, s pozitívnym de-challenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, výbor PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi avanafilom a centrálnou seróznou chorioretinopatiou prinajmenšom za rozumnú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich avanafil sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť a doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

## **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre avanafil je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) avanafil je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).