

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 50 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 50 mg awanafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne tabletki barwy bladożółtej, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „50”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn.

Aby produkt leczniczy Spedra był skuteczny, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Zalecana dawka to 100 mg przyjmowane w razie potrzeby na około 15 do 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej (patrz punkt 5.1). W zależności od indywidualnej skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 200 mg lub zmniejszyć do 50 mg. Zalecana częstość dawkowania wynosi maksymalnie raz na dobę. Aby wystąpiła odpowiedź na leczenie, konieczna jest stymulacja seksualna.

Specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Dostępne dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 70 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2). Wykazano, że u włączonych do badań fazy 3 pacjentów, z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), skuteczność działania produktu leczniczego była mniejsza niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa i Pugh) leczenie

należy rozpocząć od podania najmniejszej skutecznej dawki, a następnie dostosować dawkowanie w zależności od tolerancji produktu leczniczego.

Stosowanie u mężczyzn z cukrzycą

Dostosowanie dawki u pacjentów z cukrzycą nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Spedra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym z ketokonazolem, rytonawirem, atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, sakwinawirem i telitromycyną) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 o umiarkowanym działaniu (w tym erytromycynę, amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) maksymalna zalecana dawka awanafilu nie powinna przekraczać 100 mg, przy czym odstęp czasowy pomiędzy podaniem kolejnych dawek powinien wynosić co najmniej 48 godzin (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Jeśli produkt leczniczy Spedra jest przyjmowany podczas posiłku, początek jego działania może wystąpić później niż w przypadku przyjęcia go na czczo (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie organicznego azotanu lub donorów tlenu azotu (takich jak azotyn amylu) w dowolnej postaci (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym awanafilu, ze stymulatorami cykazy guanylanowej, takimi jak riocyguat, jest przeciwwskazane ponieważ może to potencjalnie prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

Przed przepisaniem produktu leczniczego Spedra lekarz powinien rozważyć potencjalne zagrożenia kardiologiczne, związane z podejmowaniem aktywności seksualnej w przypadku pacjentów z chorobą układu krążenia.

Stosowanie awanafilu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli zawał mięśnia sercowego, udar lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca;
- u pacjentów z niedociśnieniem w spoczynku (ciśnienie tętnicze krwi 90 mmHg/50 mmHg) lub nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi > 170 mmHg/100 mmHg);
- u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, dławicą występującą podczas aktywności seksualnej lub zastoinową niewydolnością serca zaklasyfikowaną jako niewydolność klasy 2. lub wyższej wg NYHA.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Pacjenci, którzy stracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), niezależnie od występowania związku tego zdarzenia z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z rozpoznanymi wrodzonymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki.

Pacjenci stosujący silnie działające inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol, rytonawir, atazanawir, klarytromycynę, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, sakwinawir i telitromycynę) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym w celu rozpoznania zaburzeń erekcji i określenia ich potencjalnych przyczyn, należy przeprowadzić wywiad medyczny i badanie fizykalne.

Stan układu krążenia

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu krążenia pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.3). Awanafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5) i tym samym nasilać hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z zaburzeniem drogi odpływu z lewej komory serca, np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty, mogą być wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

Priapizm

Pacjentów, u których występują erekcje trwające 4 godziny lub dłużej (priapizm), należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza. Priapizm — przy braku natychmiastowego leczenia — może doprowadzić do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji. Awanafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak zagięcia prącia, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) albo u pacjentów z chorobami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem inhibitorów PDE5 zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia, w tym centralną chorioretinopatię surowiczą (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), i przypadków niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Pacjenta należy pouczyć, aby w razie nagłego wystąpienia zaburzeń widzenia zaprzestał przyjmowania produktu leczniczego Spedra i natychmiast skontaktował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* na ludzkich płytkach krwi wskazują na to, że same inhibitory PDE5 nie wpływają na agregację płytek, ale podawane w dawkach supratherapeutycznych nasilają przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodowego będącego donorem tlenu azotu. U ludzi inhibitory PDE5 nie wpływają na czas krwawienia w monoterapii, ani w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Brak danych dotyczących podawania awanafilu pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia oraz czynną chorobą wrzodową. Dlatego zastosowanie awanafilu u tych pacjentów powinno być poprzedzone wnikliwą oceną stosunku korzyści do ryzyka.

Osłabienie lub nagła utrata słuchu

Pacjentów należy pouczyć, aby w razie nagłego osłabienia lub utraty słuchu zaprzestali przyjmowania inhibitorów PDE5, w tym awanafilu, i natychmiast zgłosili się do lekarza. Te zdarzenia, którym może towarzyszyć szum w uszach i zawroty głowy, zgłaszano w związku z czasowym przyjmowaniem

inhibitorów PDE5. Nie jest możliwe określenie, czy zdarzenia te są związane bezpośrednio ze stosowaniem inhibitorów PDE5 czy z innymi czynnikami.

Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory α -adrenergiczne

Jednoczesne stosowanie z awanofilem leków blokujących receptory α -adrenergiczne może prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego obniżenia ciśnienia krwi z powodu addycyjnego działania rozszerzającego naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5). Należy wziąć to pod uwagę w wymienionych poniżej sytuacjach.

- Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spedra, stan pacjenta przyjmującego lek blokujący receptory α -adrenergiczne powinien być stabilny w wyniku jego przyjmowania. Pacjenci, u których podczas stosowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne w monoterapii występuje niestabilność hemodynamiczna, są bardziej narażeni na wystąpienie objawowego obniżenia ciśnienia krwi podczas jednoczesnego stosowania awanafilu.
- U pacjentów, których stan jest stabilny w wyniku przyjmowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne, leczenie awanofilem należy rozpocząć od najmniejszej dawki awanafilu wynoszącej 50 mg.
- U pacjentów, którzy już przyjmują optymalną dawkę produktu leczniczego Spedra, terapię lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej dawki. Stopniowe zwiększanie dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne może spowodować dalsze obniżanie ciśnienia krwi u pacjentów przyjmujących awanafil.
- Na bezpieczeństwo skojarzonego stosowania awanafilu i leków blokujących receptory α -adrenergiczne mogą wpływać inne czynniki, w tym zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego i inne produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Jednoczesne stosowanie awanafilu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol lub rytonawir, jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Jednoczesne przyjmowanie innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Spedra podawanego w skojarzeniu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi lekami stosowanymi w zaburzeniach erekcji. Pacjentów należy poinformować, że nie powinni przyjmować produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z takimi lekami.

Jednoczesne spożywanie alkoholu

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinstruować, że spożywanie alkoholu podczas stosowania awanafilu może zwiększyć prawdopodobieństwo niedociśnienia tętniczego, wystąpienia zawrotów głowy lub omdlenia. Lekarze powinni także pouczyć pacjentów o zasadach postępowania w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Populacje niepoddawane badaniom

Stosowania awanafilu nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami erekcji spowodowanymi urazem rdzenia kręgowego lub innymi chorobami neurologicznymi oraz u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje farmakodynamiczne z awanofilem

Azotany

Wykazano, że awanafil u zdrowych osób nasila hipotensyjne działanie azotanów w porównaniu z placebo. Uważa się, że wynika to z połączonego działania azotanów i awanafilu na szlak tlenku azotu/cGMP. Podawanie awanafilu pacjentom, którzy jednocześnie stosują organiczny azotan lub donor tlenku azotu (taki jak azotyn amyłu), jest dlatego przeciwwskazane. W przypadku pacjentów,

którzy w ciągu ostatnich 12 godzin przyjmowali awanafil, w sytuacji gdy podanie azotanów w stanie zagrażającym życiu będzie uznane za konieczne, jest większe prawdopodobieństwo zmiennego i potencjalnie groźnego spadku ciśnienia krwi. W takiej sytuacji azotany należy podawać wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru medycznego z odpowiednim monitorowaniem stanu hemodynamicznego pacjenta (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze krwi

Awanafil, jako lek rozszerzający naczynia krwionośne, może obniżać ciśnienie krwi. W razie stosowania produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z innym produktem leczniczym obniżającym ciśnienie tętnicze krwi działanie addycyjne może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia krwi (np. zawrotów głowy, zamroczenia, omdlenia lub stanu przedomdleniowego). W badaniach klinicznych fazy III nie występowały zdarzenia w postaci „niedociśnienia”, ale sporadycznie obserwowano epizody „zawrotów głowy” (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych fazy III odnotowano jeden epizod „omdlenia” w grupie otrzymującej placebo i jeden w grupie przyjmującej awanafil w dawce 100 mg.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty) oraz pacjenci z ciężkimi zaburzeniami autonomicznej kontroli ciśnienia krwi, mogą być szczególnie wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na awanafil (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory α -adrenergiczne

W dwukresowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym badano u zdrowych ochotników hemodynamiczne interakcje z doksazosyną i tamsulozyną. U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania doksazosyny, średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu wyniosły odpowiednio 2,5 mmHg i 6,0 mmHg. Ogółem u 7/24 pacjentów po podaniu awanafilu, wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych, były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania tamsulozyny średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu, wyniosły odpowiednio 3,6 mmHg i 3,1 mmHg, a u 5/24 pacjentów wystąpiły wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe inne niż leki blokujące receptory α -adrenergiczne

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny wpływu działania awanafilu, nasilającego działanie obniżające ciśnienie krwi wybranych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (amlodypiny i enalaprylu). Wykazano maksymalny spadek ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak średnio o 2 mmHg/3 mmHg w porównaniu z placebo w przypadku enalaprylu oraz o 1 mmHg/-1 mmHg w przypadku amlodypiny, podczas jednoczesnego podawania awanafilu. Istotna statystycznie różnica maksymalnego spadku rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak w stosunku do wartości wyjściowych, wystąpiła tylko w przypadku enalaprylu i awanafilu; ciśnienie krwi wróciło do wartości wyjściowych po upływie 4 godzin od podania dawki awanafilu. W obydwu kohortach u jednej osoby wystąpił spadek ciśnienia krwi bez objawów niedociśnienia i ustąpił on w ciągu 1 godziny. Awanafil nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny, ale amlodypina zwiększała maksymalną i całkowitą ekspozycję na awanafil odpowiednio o 28% i 60% (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W trójkresowym badaniu skrzyżowanym po podaniu dawki pojedynczej, w którym oceniano zdrowe osoby, średnie maksymalne obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi było istotnie statystycznie większe po podaniu awanafilu w skojarzeniu z alkoholem niż po podaniu samego awanafilu (3,2 mmHg) lub tylko alkoholu (5,0 mmHg) (patrz punkt 4.4).

Inne leki stosowane w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia awanafilu i innych inhibitorów PDE5 lub innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych substancji na awanafil

Awanafil jest substratem CYP3A4 i jest metabolizowany głównie przez ten cytochrom. W badaniach wykazano, że produkty lecznicze hamujące CYP3A4 mogą zwiększać ekspozycję na awanafil (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor CYP3A4, powodował zwiększenie wartości C_{max} i ekspozycji (AUC) po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 3-krotnie i 14-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Rytonawir (600 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4, który hamuje również CYP2C9, powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 2-krotnie i 13-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Oczekuje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (np. itraconazol, worykonazol, klarytromycyna, nefazodon, sakwinawir, nelfinawir, indinawir, atazanawir i telitromycyna) będą miały podobne działanie. Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4 o umiarkowanej sile, powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg odpowiednio 2-krotnie i 3-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 8 godzin. Oczekuje się, że inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) będą miały podobne działanie. Z tego powodu maksymalna zalecana dawka awanafilu w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A4 wynosi 100 mg, podawana nie częściej niż raz na 48 godzin (patrz punkt 4.2).

Nie badano poszczególnych interakcji, jednak inne inhibitory CYP3A4 - w tym sok grejpfrutowy - prawdopodobnie zwiększają ekspozycję na awanafil. Pacjentom należy zalecić, aby powstrzymali się od spożywania soku grejpfrutowego w ciągu 24 godzin przed przyjęciem awanafilu.

Substrat CYP3A4

Amlodypina (5 mg na dobę) powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg, odpowiednio o 28% i 60%. Te zmiany ekspozycji nie zostały uznane za istotne klinicznie. Pojedyncza dawka awanafilu nie zmieniała stężenia amlodypiny w osoczu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji awanafilu z rywaroksabanem i apiksabanem (obydwa produkty są substratami CYP3A4), jednak nie przewiduje się wystąpienia takich interakcji.

Substancje indukujące cytochrom P450

Nie oceniano potencjalnego działania substancji indukujących cytochrom P450, w szczególności indukujących CYP3A4 (np. bosentan, karbamazepina, efawirenz, fenobarbital i ryfampicyna), na farmakokinetykę i skuteczność awanafilu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania awanafilu i substancji indukujących cytochrom P450, ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności awanafilu.

Wpływ awanafilu na inne produkty lecznicze

Hamowanie cytochromu P450

W badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich mikrosomach wątroby wykazano potencjalną możliwość występowania nieistotnych interakcji lekowych awanafilu z udziałem CYP1A1/2, 2A6, 2B6 i 2E1. Oprócz tego metabolity awanafilu (M4, M16 i M27) również wykazywały minimalne działanie hamujące CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się istotnego wpływu awanafilu na inne produkty lecznicze metabolizowane przez te enzymy.

Dane z badań *in vitro* pozwoliły zidentyfikować potencjalne interakcje awanafilu z CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, jednak dodatkowe badania kliniczne z zastosowaniem omeprazolu, rozyglitazonu i dezypraminy nie wykazały znaczących klinicznie interakcji z CYP 2C19, 2C8/9 oraz 2D6.

Indukcja cytochromu P450

Możliwość indukcji aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 przez awanafil oceniano *in vitro* w ludzkich hepatocytach i nie wykazano żadnych potencjalnych interakcji w przypadku zastosowania stężeń znaczących klinicznie.

Transportery

Wyniki badań *in vitro* wykazały niewielką możliwość zachowania się awanafilu jak substratu P-gp i inhibitora P-gp w obecności digoksyny jako substratu, w stężeniach mniejszych niż wyliczone stężenie leku w jelitach. Nie wiadomo, czy awanafil może zakłócać transport innych produktów leczniczych zachodzący z udziałem P-gp.

Na podstawie wyników badań *in vitro*, awanafil w stężeniach istotnych klinicznie może być inhibitorem BCRP. W klinicznie istotnych stężeniach awanafil nie jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Wpływ awanafilu na inne transportery jest nieznan.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi w przypadku stosowania inhibitorów PDE5 w skojarzeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych riocyguat nasilał hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym awanofilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Spedra nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet podczas karmienia piersią.

Płodność

U zdrowych ochotników nie zaobserwowano wpływu na ruchliwość ani morfologię plemników po doustnym podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu.

W badaniu klinicznym, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy i dorośli mężczyźni z łagodnymi zaburzeniami erekcji, doustne podawanie awanafilu w dawce 100 mg przez okres 26 tygodni, nie było związane z występowaniem niekorzystnego wpływu na zagęszczenie, liczbę, ruchliwość ani morfologię plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spedra wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących awanafilu zawroty głowy i zmienione widzenie, należy ostrzec pacjentów, aby byli świadomi swoich reakcji na produkt leczniczy Spedra przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Spedra opiera się na ocenie 2566 osób, które otrzymywały awanafil w fazie klinicznej badań rozwojowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych był ból głowy, zaczerwienienie twarzy, niedrożność nosa i zatok oraz ból pleców. Ogółem zdarzenia niepożądane i działania niepożądane u osób leczonych awanofilem występowały częściej u osób, których wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynosił < 25 (osoby z prawidłowym BMI).

W długotrwałym badaniu klinicznym odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, zmniejszył się w miarę wydłużania się czasu ekspozycji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zgodnie z terminologią MedDRA dotyczącą częstości występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zapalenie jamy nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego			Alergia sezonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna Przedwczesny wytrysk Niewłaściwy afekt
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Senność Zatokowy ból głowy	Nadmierna aktywność psychoruchowa
Zaburzenia czynności oka		Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia czynności serca		Kołatanie serca	Dławica piersiowa Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa	Niedrożność zatok Duszność wysiłkowa	Wodnisty wyciek z nosa Przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych Krwawienie z nosa

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Wymioty Uczucie dyskomfortu dotyczące żołądka	Suchość w ustach Zapalenie błony śluzowej żołądka Ból w podbrzuszu Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka
Zaburzenia czynności układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Ból pleców Napięcie mięśni	Ból w boku Ból mięśni Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia prącia Samoistna erekcja Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Osłabienie Ból w klatce piersiowej Objawy grypopodobne Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Nieprawidłowy elektrokardiogram Przyspieszenie czynności serca	Podwyższenie ciśnienia krwi Obecność krwi w moczu Szmer w sercu Zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) Zwiększenie masy ciała Podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi Wzrost temperatury ciała

Opis wybranych działań niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5
W niewielkiej liczbie przypadków opisanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych, w których oceniano inne inhibitory PDE5, zgłaszano niezwiązaną z zapaleniem tętnic przednią niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego (NAION) i nagłą utratę słuchu. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków priapizm. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil.

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków krwimocz, hematospermię i krwawienie z prącia.

Zgłaszano występowanie przypadków niedociśnienia po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5 po wprowadzeniu ich do obrotu, a w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem awanafilu zgłaszano przypadki wystąpienia zawrotów głowy – objawu często spowodowanego obniżeniem ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zdrowe osoby otrzymywały pojedynczą dawkę do 800 mg awanafilu, a pacjentom podawano dawki wielokrotne w ciągu doby, wynoszące maksymalnie do 300 mg. Działania niepożądane były podobne do działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu mniejszych dawek, ale wskaźniki częstości ich występowania i stopień ciężkości były większe.

W przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Przypuszcza się, że dializa nie spowoduje zwiększenia klirensu leku, ponieważ awanafil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne; leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE10.

Mechanizm działania

Awanafil jest wysoce selektywnym i silnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Gdy stymulacja seksualna powoduje miejscowe uwalnianie tlenu azotu, hamowanie PDE5 przez awanafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych prącia. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich i napływ krwi do tkanki prącia, tym samym prowadząc do erekcji. Awanafil nie działa bez stymulacji seksualnej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że awanafil jest wysoce selektywny w odniesieniu do PDE5. Jego działanie w odniesieniu do PDE5 jest silniejsze niż w odniesieniu do innych znanych fosfodiesteraz (>100-krotnie niż w przypadku PDE6; >1000-krotnie niż w przypadku PDE4, PDE8 i PDE10; >5000-krotnie niż w przypadku PDE2 i PDE7; > 10 000-krotnie niż w przypadku PDE1, PDE3, PDE9, i PDE11). Działanie awanafilu jest >100-krotnie silniejsze w odniesieniu do PDE5 niż do PDE6, która znajduje się w siatkówce i odpowiada za przekazywanie bodźców świetlnych. Około 20 000-krotnie większa selektywność w odniesieniu do PDE5 niż do PDE3, która jest enzymem znajdującym się w sercu i naczyniach krwionośnych, jest istotna ze względu na udział PDE3 w kontrolowaniu kurczliwości serca.

U niektórych mężczyzn uczestniczących w badaniu pletyzmograficznym prącia (RigiScan) awanafil w dawce 200 mg powodował erekcję uznaną za wystarczającą do penetracji (60% sztywności w oznaczeniu RigiScan) już po 20 minutach od przyjęcia leku. Całkowita odpowiedź tych osób na awanafil była istotna statystycznie w porównaniu z placebo, po 20–40 minutach od zażycia leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych oceniano wpływ awanafilu na zdolność mężczyzn z zaburzeniami erekcji (ang. Erectile dysfunction, ED) do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do satysfakcjonującej aktywności seksualnej. Awanafil oceniano w 4 randomizowanych, trwających maksymalnie 3 miesiące, podwójnie zaślepionych i prowadzonych metodą grup równoległych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych. W czwartym badaniu analizowano wpływ czasu rozpoczęcia działania awanafilu podawanego w dwóch dawkach (100 mg i 200 mg) na odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego. Ogółem 1774 pacjentów otrzymało awanafil, który był przyjmowany w razie potrzeby odpowiednio w dawkach 50 mg (jedno badanie), 100 mg i 200 mg (cztery badania). Pacjentów poinformowano, że powinni przyjąć 1 dawkę badanego produktu leczniczego około 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej.

W czwartym badaniu pacjentów zachęcano do odbycia stosunku płciowego po około 15 minutach od przyjęcia dawki leku, aby ocenić czas wystąpienia erekcji po zastosowaniu awanafilu przyjmowanego w razie potrzeby, w dawce 100 mg i 200 mg.

Dodatkowo podgrupę pacjentów zakwalifikowano do otwartego badania stanowiącego przedłużenie badania głównego, w którym 493 pacjentów otrzymywało awanafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 153 pacjentów przez co najmniej 12 miesięcy. Pacjentów początkowo przypisano do grupy otrzymującej 100 mg awanafilu. W dowolnym momencie podczas badania mogli oni poprosić o zwiększenie dawki awanafilu do 200 mg lub zmniejszenie jej do 50 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie.

We wszystkich badaniach obserwowano istotną statystycznie poprawę wszystkich pierwszorzędowych miar skuteczności w porównaniu z placebo przy stosowaniu wszystkich trzech dawek awanafilu. Różnice te utrzymywały się w długotrwałym leczeniu (w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych i w otwartym badaniu stanowiącym przedłużenie badania głównego).

W populacji ogólnej z ED średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 47%, 58% i 59% w przypadku grup otrzymujących 50 mg, 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z 28% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z cukrzycą zarówno typu 1 jak również typu 2 średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 34% i 40% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 21% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 23% i 26% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 9% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu czasu rozpoczęcia działania awanafilu (ang. time to onset study) wykazano, że awanafil w porównaniu z placebo, okazał się statystycznie znacznie skuteczniejszy w pierwszorzędowej zmiennej skuteczności (średni odsetek na osobę satysfakcjonującej odpowiedzi po podaniu dawki leku, w skali Sexual Encounter Profile 3 – SEP3), powodując odbycie zadowolającego stosunku w 24,71% prób po dawce 100 mg oraz w 28,18% po dawce 200 mg, po około 15 minutach po podaniu, w porównaniu z 13,78% po placebo.

We wszystkich głównych badaniach awanafilu odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego był istotnie większy przy stosowaniu każdej dawki awanafilu w porównaniu z placebo, w odniesieniu do wszystkich badanych przedziałów czasowych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań produktu leczniczego Spedra we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym awanafil wchłania się szybko, a mediana wartości T_{max} wynosi 30–45 minut. Jego farmakokinetyka jest zależna od dawki w zalecanym zakresie dawek. Jest on eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego (głównie CYP3A4). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu i rytonawiru) wiąże się ze zwiększoną ekspozycją osoczną na awanafil (patrz punkt 4.5). Końcowy okres półtrwania awanafilu wynosi około 6–17 godzin.

Wchłanianie

Awanafil wchłania się szybko. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu występuje w ciągu 0,5 do 0,75 godziny po podaniu doustnym na czczo. W przypadku przyjmowania awanafilu z posiłkiem wysokotłuszczowym, jego szybkość wchłaniania jest zmniejszona i występuje opóźnienie wartości T_{max} średnio o 1,25 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} średnio o 39% (200 mg). Nie odnotowano wpływu na stopień ekspozycji (AUC). Niewielkie zmiany wartości C_{max} awanafilu uznano za zmiany o minimalnej istotności klinicznej.

Dystrybucja

Awanafil wiąże się w około 99% z białkami osocza. Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitych stężeń substancji czynnej, wieku i czynności nerek oraz wątroby. W przypadku podawania 200 mg awanafilu dwa razy na dobę przez 7 dni nie stwierdzono jego kumulacji w osoczu. Na podstawie pomiarów awanafilu w nasieniu zdrowych ochotników po upływie 45–90 minut po podaniu dawki leku stwierdzono, że mniej niż 0,0002% podanej dawki może występować w nasieniu pacjentów.

Metabolizm

Awanafil jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzymy mikrosomalne wątroby: głównie przez CYP3A4 i — w mniejszym stopniu — przez CYP2C9. Stężenia w osoczu głównych krążących metabolitów, M4 i M16, stanowią odpowiednio 23% i 29% związku macierzystego. Metabolit M4 wykazuje podobny do awanafilu profil selektywności wobec fosfodiesteraz, a jego zdolność do hamowania PDE5 *in vitro* odpowiada około 18% zdolności awanafilu. Oznacza to, że M4 odpowiada za około 4% aktywności farmakologicznej leku. Metabolit M16 nie działał na PDE5.

Eliminacja

Awanafil u ludzi podlega intensywnemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym awanafil jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 63% podanej dawki doustnej) i — w mniejszym zakresie — z moczem (około 21% podanej dawki doustnej).

Inne specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku

Ekspozycja na lek w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) była porównywalna do ekspozycji obserwowanej u młodszych pacjentów (18–45 lat). Ilość danych dotyczących stosowania u osób w wieku powyżej 70 lat jest jednak ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min do < 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do < 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka pojedynczej dawki 200 mg awanafilu nie była zmieniona. Brak danych dotyczących osób z ciężką niewydolnością nerek lub końcowym stadium choroby nerek poddawanych dializom.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh), po podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu, ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Ekspozycja po upływie 4 godzin po podaniu 200 mg awanafilu była mniejsza u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa i Pugh) w porównaniu do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartości maksymalnych stężeń i ekspozycji były podobne do wartości obserwowanych po przyjęciu skutecznej dawki 100 mg awanafilu przez osoby z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnie zagrożenia dla człowieka.

W badaniu prowadzonym na szczurach, w którym oceniano wpływ na płodność i wczesne etapy rozwoju zarodka, spadek płodności i ruchliwości plemników, zmienione cykle rujowe i wzrost odsetka nieprawidłowych plemników wystąpił po dawce 1000 mg/kg mc./dobę, która również działała toksycznie na dorosłe samce i samice. Nie odnotowano wpływu na płodność ani parametry nasienia po dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (u samców szczurów ekspozycja była 9-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi na podstawie AUC niezwiązanego leku w dawce 200 mg). Nie stwierdzono związanych z leczeniem zmian jąder u myszy lub szczurów leczonych awanafilem w dawkach do 600 mg/kg mc./dobę lub do 1000 mg/kg mc./dobę przez 2 dni, ani zmian jąder u psów leczonych awanafilem przez 9 miesięcy, gdy ekspozycja była 110-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po maksymalnych zalecanych dawkach (ang. Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

U ciężarnych samic szczura nie zaobserwowano dowodów na działanie teratogenne, toksyczne dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 300 mg/kg mc./dobę (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie mg/m²pc. u osoby o masie ciała 60 kg). Po dawce toksycznej dla matek wynoszącej 1000 mg/kg mc./dobę (około 49-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie mg/m²pc.) wystąpiło zmniejszenie masy płodów bez objawów działania teratogenne. U ciężarnych samic królika nie odnotowano działania teratogenne, toksycznego dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 240 mg/kg mc./dobę (około 23-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie mg/m² pc.). W badaniach prowadzonych na królikach toksyczność dla matek obserwowano po dawce 240 mg/kg mc./dobę.

W badaniu rozwoju prenatalnego i postnatalnego szczurów, oseski wykazywały trwałe zmniejszenie masy ciała po dawkach 300 mg/kg mc./dobę i większych (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie mg/m² pc.) oraz opóźnione dojrzewanie płciowe po dawce 600 mg/kg mc./dobę (około 29-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie mg/m²pc.).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas fumarowy
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Wapnia węglan
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium perforowane, podzielne na dawki pojedyncze w tekturowych pudełkach, zawierające 4x1, 8x1 i 12x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/841/001-003

EU/1/13/841/012-014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2013.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2018.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 100 mg awanafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne tabletki barwy bladożółtej, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „100”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn.

Aby produkt leczniczy Spedra był skuteczny, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Zalecana dawka to 100 mg przyjmowane w razie potrzeby na około 15 do 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej (patrz punkt 5.1). W zależności od indywidualnej skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 200 mg lub zmniejszyć do 50 mg. Zalecana częstość dawkowania wynosi maksymalnie raz na dobę. Aby wystąpiła odpowiedź na leczenie, konieczna jest stymulacja seksualna.

Specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Dostępne dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 70 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2). Wykazano, że u włączonych do badań fazy 3 pacjentów, z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), skuteczność działania produktu leczniczego była mniejsza niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a), (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa i Pugh'a) leczenie należy rozpocząć od podania najmniejszej skutecznej dawki, a następnie dostosować dawkowanie w zależności od tolerancji produktu leczniczego.

Stosowanie u mężczyzn z cukrzycą

Dostosowanie dawki u pacjentów z cukrzycą nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Spedra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym z ketokonazolem, rytonawirem, atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, sakwinawirem i telitromycyną) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 o umiarkowanym działaniu (w tym erytromycynę, amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) maksymalna zalecana dawka awanafilu nie powinna przekraczać 100 mg, przy czym odstęp czasowy pomiędzy podaniem kolejnych dawek powinien wynosić co najmniej 48 godzin (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Jeśli produkt leczniczy Spedra jest przyjmowany podczas posiłku, początek jego działania może wystąpić później niż w przypadku przyjęcia go na czczo (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie organicznego azotanu lub donorów tlenu azotu (takich jak azotyn amylu) w dowolnej postaci (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym awanafilu, ze stymulatorami cyklicznej guanylanowej, takimi jak riociguat, jest przeciwwskazane ponieważ może to potencjalnie prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

Przed przepisaniem produktu leczniczego Spedra lekarz powinien rozważyć potencjalne zagrożenia kardiologiczne, związane z podejmowaniem aktywności seksualnej w przypadku pacjentów z chorobą układu krążenia.

Stosowanie awanafilu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli zawał mięśnia sercowego, udar lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca;
- u pacjentów z niedociśnieniem w spoczynku (ciśnienie tętnicze krwi 90 mmHg/50 mmHg) lub nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi > 170 mmHg/100 mmHg);
- u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, dławicą występującą podczas aktywności seksualnej lub zastoinową niewydolnością serca zaklasyfikowaną jako niewydolność klasy 2. lub wyższej wg NYHA.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Pacjenci, którzy stracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), niezależnie od występowania związku tego zdarzenia z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z rozpoznanymi wrodzonymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki.

Pacjenci stosujący silnie działające inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol, rytonawir, atazanawir, klarytromycynę, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, sakwinawir i telitromycynę) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym w celu rozpoznania zaburzeń erekcji i określenia ich potencjalnych przyczyn, należy przeprowadzić wywiad medyczny i badanie fizykalne.

Stan układu krążenia

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu krążenia pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.3). Awanafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5) i tym samym nasilać hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z zaburzeniem drogi odpływu z lewej komory serca, np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty, mogą być wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

Priapizm

Pacjentów, u których występują erekcje trwające 4 godziny lub dłużej (priapizm), należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza. Priapizm — przy braku natychmiastowego leczenia — może doprowadzić do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji. Awanafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak zagięcia prącia, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) albo u pacjentów z chorobami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem inhibitorów PDE5 zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia, w tym centralną chorioretinopatię surowiczą (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), i przypadków niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Pacjenta należy pouczyć, aby w razie nagłego wystąpienia zaburzeń widzenia zaprzestał przyjmowania produktu leczniczego Spedra i natychmiast skontaktował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* na ludzkich płytkach krwi wskazują na to, że same inhibitory PDE5 nie wpływają na agregację płytek, ale podawane w dawkach supratherapeutycznych nasilają przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodowego będącego donorem tlenu azotu. U ludzi inhibitory PDE5 nie wpływają na czas krwawienia w monoterapii, ani w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Brak danych dotyczących podawania awanafilu pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia oraz czynną chorobą wrzodową. Dlatego zastosowanie awanafilu u tych pacjentów powinno być poprzedzone wnikliwą oceną stosunku korzyści do ryzyka.

Oslabienie lub nagła utrata słuchu

Pacjentów należy pouczyć, aby w razie nagłego osłabienia lub utraty słuchu zaprzestali przyjmowania inhibitorów PDE5, w tym awanafilu, i natychmiast zgłosili się do lekarza. Te zdarzenia, którym może towarzyszyć szum w uszach i zawroty głowy, zgłaszano w związku z czasowym przyjmowaniem inhibitorów PDE5. Nie jest możliwe określenie, czy zdarzenia te są związane bezpośrednio ze stosowaniem inhibitorów PDE5 czy z innymi czynnikami.

Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory α -adrenergiczne

Jednoczesne stosowanie z awanofilem leków blokujących receptory α -adrenergiczne może prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego obniżenia ciśnienia krwi z powodu addycyjnego działania rozszerzającego naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5). Należy wziąć to pod uwagę w wymienionych poniżej sytuacjach.

- Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spedra, stan pacjenta przyjmującego lek blokujący receptory α -adrenergiczne powinien być stabilny w wyniku jego przyjmowania. Pacjenci, u których podczas stosowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne w monoterapii występuje niestabilność hemodynamiczna, są bardziej narażeni na wystąpienie objawowego obniżenia ciśnienia krwi podczas jednoczesnego stosowania awanafilu.
- U pacjentów, których stan jest stabilny w wyniku przyjmowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne, leczenie awanofilem należy rozpocząć od najmniejszej dawki awanafilu wynoszącej 50 mg.
- U pacjentów, którzy już przyjmują optymalną dawkę produktu leczniczego Spedra, terapię lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej dawki. Stopniowe zwiększanie dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne może spowodować dalsze obniżanie ciśnienia krwi u pacjentów przyjmujących awanafil.
- Na bezpieczeństwo skojarzonego stosowania awanafilu i leków blokujących receptory α -adrenergiczne mogą wpływać inne czynniki, w tym zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego i inne produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Jednoczesne stosowanie awanafilu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol lub rytonawir, jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Jednoczesne przyjmowanie innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Spedra podawanego w skojarzeniu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi lekami stosowanymi w zaburzeniach erekcji. Pacjentów należy poinformować, że nie powinni przyjmować produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z takimi lekami.

Jednoczesne spożywanie alkoholu

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinstruować, że spożywanie alkoholu podczas stosowania awanafilu może zwiększyć prawdopodobieństwo niedociśnienia tętniczego, wystąpienia zawrotów głowy lub omdlenia. Lekarze powinni także pouczyć pacjentów o zasadach postępowania w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Populacje niepoddawane badaniom

Stosowania awanafilu nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami erekcji spowodowanymi urazem rdzenia kręgowego lub innymi chorobami neurologicznymi oraz u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje farmakodynamiczne z awanofilem

Azotany

Wykazano, że awanafil u zdrowych osób nasila hipotensyjne działanie azotanów w porównaniu z placebo. Uważa się, że wynika to z połączonego działania azotanów i awanafilu na szlak tlenu azotu/cGMP. Podawanie awanafilu pacjentom, którzy jednocześnie stosują organiczny azotan lub donor tlenu azotu (taki jak azotyn amylu), jest dlatego przeciwwskazane. W przypadku pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 godzin przyjmowali awanafil, w sytuacji gdy podanie azotanu w stanie zagrażającym życiu będzie uznane za konieczne, jest większe prawdopodobieństwo znamienego i potencjalnie groźnego spadku ciśnienia krwi. W takiej sytuacji azotany należy podawać wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru medycznego z odpowiednim monitorowaniem stanu hemodynamicznego pacjenta (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze krwi

Awanafil, jako lek rozszerzający naczynia krwionośne, może obniżać ciśnienie krwi. W razie stosowania produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z innym produktem leczniczym obniżającym ciśnienie tętnicze krwi działanie addycyjne może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia krwi (np. zawrotów głowy, zamroczenia, omdlenia lub stanu przedomdleniowego). W badaniach klinicznych fazy III nie występowały zdarzenia w postaci „niedociśnienia”, ale sporadycznie obserwowano epizody „zawrotów głowy” (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych fazy III odnotowano jeden epizod „omdlenia” w grupie otrzymującej placebo i jeden w grupie przyjmującej awanafil w dawce 100 mg.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty) oraz pacjenci z ciężkimi zaburzeniami autonomicznej kontroli ciśnienia krwi, mogą być szczególnie wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na awanafil (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory α -adrenergiczne

W dwukresowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym badano u zdrowych ochotników hemodynamiczne interakcje z doksazosyną i tamsulozyną. U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania doksazosyny, średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu wyniosły odpowiednio 2,5 mmHg i 6,0 mmHg. Ogółem u 7/24 pacjentów po podaniu awanafilu, wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych, były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania tamsulozyny średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu, wyniosły odpowiednio 3,6 mmHg i 3,1 mmHg, a u 5/24 pacjentów wystąpiły wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe inne niż leki blokujące receptory α -adrenergiczne

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny wpływu działania awanafilu, nasilającego działanie obniżające ciśnienie krwi wybranych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (amlodypiny i enalaprylu). Wykazano maksymalny spadek ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak średnio o 2 mmHg/3 mmHg w porównaniu z placebo w przypadku enalaprylu oraz o 1 mmHg/-1 mmHg w przypadku amlodypiny, podczas jednoczesnego podawania awanafilu. Istotna statystycznie różnica maksymalnego spadku rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak w stosunku do wartości wyjściowych, wystąpiła tylko w przypadku enalaprylu i awanafilu; ciśnienie krwi wróciło do wartości wyjściowych po upływie 4 godzin od podania dawki awanafilu. W obydwu kohortach u jednej osoby wystąpił spadek ciśnienia krwi bez objawów niedociśnienia i ustąpił on w ciągu 1 godziny. Awanafil nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny, ale amlodypina zwiększała maksymalną i całkowitą ekspozycję na awanafil odpowiednio o 28% i 60% (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W trójkresowym badaniu skrzyżowanym po podaniu dawki pojedynczej, w którym oceniano zdrowe osoby, średnie maksymalne obniżenie rozkurczowego

ciśnienia krwi było istotnie statystycznie większe po podaniu awanafilu w skojarzeniu z alkoholem niż po podaniu samego awanafilu (3,2 mmHg) lub tylko alkoholu (5,0 mmHg) (patrz punkt 4.4).

Inne leki stosowane w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia awanafilu i innych inhibitorów PDE5 lub innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych substancji na awanafil

Awanafil jest substratem CYP3A4 i jest metabolizowany głównie przez ten cytochrom. W badaniach wykazano, że produkty lecznicze hamujące CYP3A4 mogą zwiększać ekspozycję na awanafil (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor CYP3A4, powodował zwiększenie wartości C_{max} i ekspozycji (AUC) po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 3-krotnie i 14-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Rytonawir (600 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4, który hamuje również CYP2C9, powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 2-krotnie i 13-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Oczekuje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, nefazodon, sakwinawir, nelfinawir, indinawir, atazanawir i telitromycyna) będą miały podobne działanie. Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4 o umiarkowanej sile, powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg odpowiednio 2-krotnie i 3-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 8 godzin. Oczekuje się, że inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) będą miały podobne działanie. Z tego powodu maksymalna zalecana dawka awanafilu w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A4 wynosi 100 mg, podawana nie częściej niż raz na 48 godzin (patrz punkt 4.2).

Nie badano poszczególnych interakcji, jednak inne inhibitory CYP3A4 – w tym sok grejpfrutowy – prawdopodobnie zwiększają ekspozycję na awanafil. Pacjentom należy zalecić, aby powstrzymali się od spożywania soku grejpfrutowego w ciągu 24 godzin przed przyjęciem awanafilu.

Substrat CYP3A4

Amlodypina (5 mg na dobę) powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg, odpowiednio o 28% i 60%. Te zmiany ekspozycji nie zostały uznane za istotne klinicznie. Pojedyncza dawka awanafilu nie zmieniała stężenia amlodypiny w osoczu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji awanafilu z rywaroksabanem i apiksabanem (obydwa produkty są substratami CYP3A4), jednak nie przewiduje się wystąpienia takich interakcji.

Substancje indukujące cytochrom P450

Nie oceniano potencjalnego działania substancji indukujących cytochrom P450, w szczególności indukujących CYP3A4 (np. bosentan, karbamazepina, efawirenz, fenobarbital i ryfampicyna), na farmakokinetykę i skuteczność awanafilu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania awanafilu i substancji indukujących cytochrom P450, ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności awanafilu.

Wpływ awanafilu na inne produkty lecznicze

Hamowanie cytochromu P450

W badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich mikrosomach wątroby wykazano potencjalną możliwość występowania nieistotnych interakcji lekowych awanafilu z udziałem CYP1A1/2, 2A6,

2B6 i 2E1. Oprócz tego metabolity awanafilu (M4, M16 i M27) również wykazywały minimalne działanie hamujące CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się istotnego wpływu awanafilu na inne produkty lecznicze metabolizowane przez te enzymy.

Dane z badań *in vitro* pozwoliły zidentyfikować potencjalne interakcje awanafilu z CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, jednak dodatkowe badania kliniczne z zastosowaniem omeprazolu, rozyglitazonu i dezypraminy nie wykazały znaczących klinicznie interakcji z CYP 2C19, 2C8/9 oraz 2D6.

Indukcja cytochromu P450

Możliwość indukcji aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 przez awanafil oceniano *in vitro* w ludzkich hepatocytach i nie wykazano żadnych potencjalnych interakcji w przypadku zastosowania stężeń znaczących klinicznie.

Transportery

Wyniki badań *in vitro* wykazały niewielką możliwość zachowania się awanafilu jak substratu P-gp i inhibitora P-gp w obecności digoksyny jako substratu, w stężeniach mniejszych niż wyliczone stężenie leku w jelitach. Nie wiadomo, czy awanafil może zakłócać transport innych produktów leczniczych zachodzący z udziałem P-gp.

Na podstawie wyników badań *in vitro*, awanafil w stężeniach istotnych klinicznie może być inhibitorem BCRP. W klinicznie istotnych stężeniach awanafil nie jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Wpływ awanafilu na inne transportery jest nieznan.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi w przypadku stosowania inhibitorów PDE5 w skojarzeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych riocyguat nasilał hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym awanofilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Spedra nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet podczas karmienia piersią.

Płodność

U zdrowych ochotników nie zaobserwowano wpływu na ruchliwość ani morfologię plemników po doustnym podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu.

W badaniu klinicznym, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy i dorośli mężczyźni z łagodnymi zaburzeniami erekcji, doustne podawanie awanafilu w dawce 100 mg przez okres 26 tygodni, nie było związane z występowaniem niekorzystnego wpływu na zączęszczenie, liczbę, ruchliwość ani morfologię plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spedra wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących awanafilu zawroty głowy i zmienione widzenie, należy ostrzec pacjentów, aby byli świadomi swoich reakcji na produkt leczniczy Spedra przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Spedra opiera się na ocenie 2566 osób, które otrzymywały awanafil w fazie klinicznej badań rozwojowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych był ból głowy, zaczerwienienie twarzy, niedrożność nosa i zatok oraz ból pleców. Ogółem zdarzenia niepożądane i działania niepożądane u osób leczonych awanofilem występowały częściej u osób, których wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynosił < 25 (osoby z prawidłowym BMI).

W długotrwałym badaniu klinicznym odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, zmniejszył się w miarę wydłużania się czasu ekspozycji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zgodnie z terminologią MedDRA dotyczącą częstości występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zapalenie jamy nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego			Alergia sezonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne			Bezsenność Przedwczesny wytrysk Niewłaściwy afekt
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Senność Zatokowy ból głowy	Nadmierna aktywność psychoruchowa
Zaburzenia czynności oka		Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia czynności serca		Kołatanie serca	Dławica piersiowa Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa	Niedrożność zatok Duszność wysiłkowa	Wodnisty wyciek z nosa Przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Wymioty Uczucie dyskomfortu dotyczące żołądka	Suchość w ustach Zapalenie błony śluzowej żołądka Ból w podbrzuszu Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka
Zaburzenia czynności układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Ból pleców Napięcie mięśni	Ból w boku Ból mięśni Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia prącia Samoistna erekcja Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Oslabienie Ból w klatce piersiowej Objawy grypopodobne Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Nieprawidłowy elektrokardiogram Przyspieszenie czynności serca	Podwyższenie ciśnienia krwi Obecność krwi w moczu Szmer w sercu Zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) Zwiększenie masy ciała Podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi Wzrost temperatury ciała

Opis wybranych działań niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5

W niewielkiej liczbie przypadków opisanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych, w których oceniano inne inhibitory PDE5, zgłaszano niezwiązaną z zapaleniem tętnic przednią niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego (NAION) i nagłą utratę słuchu. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków priapizm. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil.

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków krwimocz, hematospermię i krwawienie z prącia.

Zgłaszano występowanie przypadków niedociśnienia po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5 po wprowadzeniu ich do obrotu, a w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem awanafilu zgłaszano przypadki wystąpienia zawrotów głowy – objawu często spowodowanego obniżeniem ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowe osoby otrzymywały pojedynczą dawkę do 800 mg awanafilu, a pacjentom podawano dawki wielokrotne w ciągu doby, wynoszące maksymalnie do 300 mg. Działania niepożądane były podobne do działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu mniejszych dawek, ale wskaźniki częstości ich występowania i stopień ciężkości były większe.

W przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Przypuszcza się, że dializa nie spowoduje zwiększenia klirensu leku, ponieważ awanafil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne; leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE10.

Mechanizm działania

Awanafil jest wysoce selektywnym i silnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Gdy stymulacja seksualna powoduje miejscowe uwalnianie tlenu azotu, hamowanie PDE5 przez awanafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych prącia. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich i napływ krwi do tkanki prącia, tym samym prowadząc do erekcji. Awanafil nie działa bez stymulacji seksualnej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że awanafil jest wysoce selektywny w odniesieniu do PDE5. Jego działanie w odniesieniu do PDE5 jest silniejsze niż w odniesieniu do innych znanych fosfodiesteraz (>100-krotnie niż w przypadku PDE6; >1000-krotnie niż w przypadku PDE4, PDE8 i PDE10; >5000-krotnie niż w przypadku PDE2 i PDE7; > 10 000-krotnie niż w przypadku PDE1, PDE3, PDE9, i PDE11). Działanie awanafilu jest >100-krotnie silniejsze w odniesieniu do PDE5 niż do PDE6, która znajduje się w siatkówce i odpowiada za przekazywanie bodźców świetlnych. Około 20 000-krotnie

większa selektywność w odniesieniu do PDE5 niż do PDE3, która jest enzymem znajdującym się w sercu i naczyniach krwionośnych, jest istotna ze względu na udział PDE3 w kontrolowaniu kurczliwości serca.

U niektórych mężczyzn uczestniczących w badaniu pletyzmo graficznym prącia (RigiScan) awanafil w dawce 200 mg powodował erekcję uznaną za wystarczającą do penetracji (60% sztywności w oznaczeniu RigiScan) już po 20 minutach od przyjęcia leku. Całkowita odpowiedź tych osób na awanafil była istotna statystycznie w porównaniu z placebo, po 20–40 minutach od zażycia leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych oceniano wpływ awanafilu na zdolność mężczyzn z zaburzeniami erekcji (ang. Erectile dysfunction, ED) do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do satysfakcjonującej aktywności seksualnej. Awanafil oceniano w 4 randomizowanych, trwających maksymalnie 3 miesiące, podwójnie zaślepionych i prowadzonych metodą grup równoległych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych. W czwartym badaniu analizowano wpływ czasu rozpoczęcia działania awanafilu podawanego w dwóch dawkach (100 mg i 200 mg) na odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego. Ogółem 1774 pacjentów otrzymało awanafil, który był przyjmowany w razie potrzeby odpowiednio w dawkach 50 mg (jedno badanie), 100 mg i 200 mg (cztery badania). Pacjentów poinformowano, że powinni przyjąć 1 dawkę badanego produktu leczniczego około 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. W czwartym badaniu pacjentów zachęcano do odbycia stosunku płciowego po około 15 minutach od przyjęcia dawki leku, aby ocenić czas wystąpienia erekcji po zastosowaniu awanafilu, przyjmowanego w razie potrzeby, w dawce 100 mg i 200 mg.

Dodatkowo podgrupę pacjentów zakwalifikowano do otwartego badania stanowiącego przedłużenie badania głównego, w którym 493 pacjentów otrzymywało awanafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 153 pacjentów przez co najmniej 12 miesięcy. Pacjentów początkowo przypisano do grupy otrzymującej 100 mg awanafilu. W dowolnym momencie podczas badania mogli oni poprosić o zwiększenie dawki awanafilu do 200 mg lub zmniejszenie jej do 50 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie.

We wszystkich badaniach obserwowano istotną statystycznie poprawę wszystkich pierwszorzędowych miar skuteczności w porównaniu z placebo przy stosowaniu wszystkich trzech dawek awanafilu. Różnice te utrzymywały się w długotrwałym leczeniu (w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych i w otwartym badaniu stanowiącym przedłużenie badania głównego).

W populacji ogólnej z ED średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 47%, 58% i 59% w przypadku grup otrzymujących 50 mg, 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z 28% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z cukrzycą zarówno typu 1 jak również typu 2 średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 34% i 40% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 21% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 23% i 26% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 9% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu czasu rozpoczęcia działania awanafilu (ang. time to onset study) wykazano, że awanafil w porównaniu z placebo, okazał się statystycznie znacznie skuteczniejszy w pierwszorzędowej

zmiennej skuteczności (średni odsetek na osobę satysfakcjonującej odpowiedzi po podaniu dawki leku, w skali Sexual Encounter Profile 3 – SEP3), powodując odbycie zadowolającego stosunku w 24,71% prób po dawce 100 mg oraz w 28,18% po dawce 200 mg, po około 15 minutach po podaniu, w porównaniu z 13,78% po placebo.

We wszystkich głównych badaniach awanafilu odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego był istotnie większy przy stosowaniu każdej dawki awanafilu w porównaniu z placebo, w odniesieniu do wszystkich badanych przedziałów czasowych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań produktu leczniczego Spedra we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym awanafil wchłania się szybko, a mediana wartości T_{max} wynosi 30–45 minut. Jego farmakokinetyka jest zależna od dawki w zalecanych zakresie dawek. Jest on eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego (głównie CYP3A4). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu i rytonawiru) wiąże się ze zwiększoną ekspozycją osoczną na awanafil (patrz punkt 4.5). Końcowy okres półtrwania awanafilu wynosi około 6–17 godzin.

Wchłanianie

Awanafil wchłania się szybko. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu występuje w ciągu 0,5 do 0,75 godziny po podaniu doustnym na czczo. W przypadku przyjmowania awanafilu z posiłkiem wysokotłuszczowym, jego szybkość wchłaniania jest zmniejszona i występuje opóźnienie wartości T_{max} średnio o 1,25 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} średnio o 39% (200 mg). Nie odnotowano wpływu na stopień ekspozycji (AUC). Niewielkie zmiany wartości C_{max} awanafilu uznano za zmiany o minimalnej istotności klinicznej.

Dystrybucja

Awanafil wiąże się w około 99% z białkami osocza. Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitych stężeń substancji czynnej, wieku i czynności nerek oraz wątroby. W przypadku podawania 200 mg awanafilu dwa razy na dobę przez 7 dni nie stwierdzono jego kumulacji w osoczu. Na podstawie pomiarów awanafilu w nasieniu zdrowych ochotników po upływie 45–90 minut po podaniu dawki leku stwierdzono, że mniej niż 0,0002% podanej dawki może występować w nasieniu pacjentów.

Metabolizm

Awanafil jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzymy mikrosomalne wątroby: głównie przez CYP3A4 i — w mniejszym stopniu — przez CYP2C9. Stężenia w osoczu głównych krążących metabolitów, M4 i M16, stanowią odpowiednio 23% i 29% związku macierzystego. Metabolit M4 wykazuje podobny do awanafilu profil selektywności wobec fosfodiesteraz, a jego zdolność do hamowania PDE5 *in vitro* odpowiada około 18% zdolności awanafilu. Oznacza to, że M4 odpowiada za około 4% aktywności farmakologicznej leku. Metabolit M16 nie działał na PDE5.

Eliminacja

Awanafil u ludzi podlega intensywnemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym awanafil jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 63% podanej dawki doustnej) i — w mniejszym zakresie — z moczem (około 21% podanej dawki doustnej).

Inne specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku

Ekspozycja na lek w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) była porównywalna do ekspozycji obserwowanej u młodszych pacjentów (18–45 lat). Ilość danych dotyczących stosowania u osób w wieku powyżej 70 lat jest jednak ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min do < 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do < 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka pojedynczej dawki 200 mg awanafilu nie była zmieniona. Brak danych dotyczących osób z ciężką niewydolnością nerek lub końcowym stadium choroby nerek poddawanych dializom.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh'a), po podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu, ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Ekspozycja po upływie 4 godzin po podaniu 200 mg awanafilu była mniejsza u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa i Pugh'a) w porównaniu do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartości maksymalnych stężeń i ekspozycji były podobne do wartości obserwowanych po przyjęciu skutecznej dawki 100 mg awanafilu przez osoby z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu prowadzonym na szczurach, w którym oceniano wpływ na płodność i wczesne etapy rozwoju zarodka, spadek płodności i ruchliwości plemników, zmienione cykle rujowe i wzrost odsetka nieprawidłowych plemników wystąpił po dawce 1000 mg/kg mc./dobę, która również działała toksycznie na dorosłe samce i samice. Nie odnotowano wpływu na płodność ani parametry nasienia po dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (u samców szczurów ekspozycja była 9-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi na podstawie AUC niezwiązanego leku w dawce 200 mg). Nie stwierdzono związanych z leczeniem zmian jąder u myszy lub szczurów leczonych awanafilem w dawkach do 600 mg/kg mc./dobę lub do 1000 mg/kg mc./dobę przez 2 dni, ani zmian jąder u psów leczonych awanafilem przez 9 miesięcy, gdy ekspozycja była 110-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po maksymalnych zalecanych dawkach (ang. Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

U ciężarnych samic szczura nie zaobserwowano dowodów na działanie teratogenne, toksyczne dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 300 mg/kg mc./dobę (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc.}$ u osoby o masie ciała 60 kg). Po dawce toksycznej dla matek wynoszącej 1000 mg/kg mc./dobę (około 49-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc.}$) wystąpiło zmniejszenie masy płodów bez objawów działania teratogennego. U ciężarnych samic królika nie odnotowano działania teratogennego, toksycznego dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 240 mg/kg mc./dobę (około 23-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc.}$). W badaniach prowadzonych na królikach toksyczność dla matek obserwowano po dawce 240 mg/kg mc./dobę.

W badaniu rozwoju prenatalnego i postnatalnego szczurów, oseski wykazywały trwałe zmniejszenie masy ciała po dawkach 300 mg/kg mc./dobę i większych (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc.}$) oraz opóźnione dojrzewanie płciowe po dawce 600 mg/kg mc./dobę (około 29-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie $\text{mg}/\text{m}^2\text{pc.}$).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas fumarowy
Hydroksypropyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Wapnia węglan
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium perforowane, podzielne na dawki pojedyncze w tekturowych pudełkach, zawierające 2x1, 4x1, 8x1 i 12x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2013.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2018.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 200 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 200 mg awanafilu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Owalne tabletki barwy bladożółtej, z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „200”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn.

Aby produkt leczniczy Spedra był skuteczny, konieczna jest stymulacja seksualna.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Stosowanie u dorosłych mężczyzn

Zalecana dawka to 100 mg przyjmowane w razie potrzeby na około 15 do 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej (patrz punkt 5.1). W zależności od indywidualnej skuteczności i tolerancji leku dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki wynoszącej 200 mg lub zmniejszyć do 50 mg. Zalecana częstość dawkowania wynosi maksymalnie raz na dobę. Aby wystąpiła odpowiedź na leczenie, konieczna jest stymulacja seksualna.

Specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne. Dostępne dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 70 lat i starszych są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min). Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 5.2). Wykazano, że u włączonych do badań fazy 3 pacjentów, z łagodnym lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min, ale < 80 ml/min), skuteczność działania produktu leczniczego była mniejsza niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Spedra jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), (patrz punkty 4.3 i 5.2). U pacjentów z łagodnym lub

umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa i Pugh) leczenie należy rozpocząć od podania najmniejszej skutecznej dawki, a następnie dostosować dawkowanie w zależności od tolerancji produktu leczniczego.

Stosowanie u mężczyzn z cukrzycą

Dostosowanie dawki u pacjentów z cukrzycą nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Spedra nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji.

Stosowanie u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (w tym z ketokonazolem, rytonawirem, atazanawirem, klarytromycyną, indynawirem, itrakonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, sakwinawirem i telitromycyną) jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4 o umiarkowanym działaniu (w tym erytromycynę, amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) maksymalna zalecana dawka awanafilu nie powinna przekraczać 100 mg, przy czym odstęp czasowy pomiędzy podaniem kolejnych dawek powinien wynosić co najmniej 48 godzin (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Jeśli produkt leczniczy Spedra jest przyjmowany podczas posiłku, początek jego działania może wystąpić później niż w przypadku przyjęcia go na czczo (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie organicznego azotanu lub donorów tlenu azotu (takich jak azotyn amylu) w dowolnej postaci (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym awanafilu, ze stymulatorami cyklicznej guanylanowej, takimi jak riociguat, jest przeciwwskazane ponieważ może to potencjalnie prowadzić do wystąpienia objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

Przed przepisaniem produktu leczniczego Spedra lekarz powinien rozważyć potencjalne zagrożenia kardiologiczne, związane z podejmowaniem aktywności seksualnej w przypadku pacjentów z chorobą układu krążenia.

Stosowanie awanafilu jest przeciwwskazane:

- u pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli zawał mięśnia sercowego, udar lub zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca;
- u pacjentów z niedociśnieniem w spoczynku (ciśnienie tętnicze krwi 90 mmHg/50 mmHg) lub nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie krwi > 170 mmHg/100 mmHg);
- u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, dławicą występującą podczas aktywności seksualnej lub zastoinową niewydolnością serca zaklasyfikowaną jako niewydolność klasy 2. lub wyższej wg NYHA.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Pacjenci, którzy stracili wzrok w jednym oku w wyniku niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), niezależnie od występowania związku tego zdarzenia z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z rozpoznanymi wrodzonymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki.

Pacjenci stosujący silnie działające inhibitory CYP3A4 (w tym ketokonazol, rytonawir, atazanawir, klarytromycynę, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, sakwinawir i telitromycynę) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed podjęciem decyzji o leczeniu farmakologicznym w celu rozpoznania zaburzeń erekcji i określenia ich potencjalnych przyczyn, należy przeprowadzić wywiad medyczny i badanie fizykalne.

Stan układu krążenia

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji lekarz powinien wziąć pod uwagę stan układu krążenia pacjenta, ponieważ z aktywnością seksualną wiąże się pewien stopień ryzyka kardiologicznego (patrz punkt 4.3). Awanafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może powodować łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5) i tym samym nasilać hipotensyjne działanie azotanów (patrz punkt 4.3). Pacjenci z zaburzeniem drogi odpływu z lewej komory serca, np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty, mogą być wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na inhibitory fosfodiesterazy typu 5.

Priapizm

Pacjentów, u których występują erekcje trwające 4 godziny lub dłużej (priapizm), należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza. Priapizm — przy braku natychmiastowego leczenia — może doprowadzić do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji. Awanafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami prącia (takimi jak zagięcia prącia, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) albo u pacjentów z chorobami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem inhibitorów PDE5 zgłaszano występowanie zaburzeń widzenia, w tym centralną chorioretinopatię surowiczą (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR), i przypadków niezwiązanej z zapaleniem tętnic przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Pacjenta należy pouczyć, aby w razie nagłego wystąpienia zaburzeń widzenia zaprzestał przyjmowania produktu leczniczego Spedra i natychmiast skontaktował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

Wpływ na krwawienie

Badania *in vitro* na ludzkich płytkach krwi wskazują na to, że same inhibitory PDE5 nie wpływają na agregację płytek, ale podawane w dawkach supratherapeutycznych nasilają przeciwaagregacyjne działanie nitroprusydku sodowego będącego donorem tlenu azotu. U ludzi inhibitory PDE5 nie wpływają na czas krwawienia w monoterapii, ani w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

Brak danych dotyczących podawania awanafilu pacjentom z zaburzeniami krzepnięcia oraz czynną chorobą wrzodową. Dlatego zastosowanie awanafilu u tych pacjentów powinno być poprzedzone wnikliwą oceną stosunku korzyści do ryzyka.

Osłabienie lub nagła utrata słuchu

Pacjentów należy pouczyć, aby w razie nagłego osłabienia lub utraty słuchu zaprzestali przyjmowania inhibitorów PDE5, w tym awanafilu, i natychmiast zgłosili się do lekarza. Te zdarzenia, którym może

towarzyszyć szum w uszach i zawroty głowy, zgłaszano w związku z czasowym przyjmowaniem inhibitorów PDE5. Nie jest możliwe określenie, czy zdarzenia te są związane bezpośrednio ze stosowaniem inhibitorów PDE5 czy z innymi czynnikami.

Jednoczesne stosowanie leków blokujących receptory α -adrenergiczne

Jednoczesne stosowanie z awanofilem leków blokujących receptory α -adrenergiczne może prowadzić u niektórych pacjentów do objawowego obniżenia ciśnienia krwi z powodu addycyjnego działania rozszerzającego naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5). Należy wziąć to pod uwagę w wymienionych poniżej sytuacjach.

- Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Spedra, stan pacjenta przyjmującego lek blokujący receptory α -adrenergiczne powinien być stabilny w wyniku jego przyjmowania. Pacjenci, u których podczas stosowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne w monoterapii występuje niestabilność hemodynamiczna, są bardziej narażeni na wystąpienie objawowego obniżenia ciśnienia krwi podczas jednoczesnego stosowania awanafilu.
- U pacjentów, których stan jest stabilny w wyniku przyjmowania leku blokującego receptory α -adrenergiczne, leczenie awanofilem należy rozpocząć od najmniejszej dawki awanafilu wynoszącej 50 mg.
- U pacjentów, którzy już przyjmują optymalną dawkę produktu leczniczego Spedra, terapię lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne należy rozpocząć od najmniejszej dawki. Stopniowe zwiększanie dawki leków blokujących receptory α -adrenergiczne może spowodować dalsze obniżanie ciśnienia krwi u pacjentów przyjmujących awanafil.
- Na bezpieczeństwo skojarzonego stosowania awanafilu i leków blokujących receptory α -adrenergiczne mogą wpływać inne czynniki, w tym zmniejszenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego i inne produkty lecznicze o działaniu przeciwnadciśnieniowym.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4

Jednoczesne stosowanie awanafilu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol lub rytonawir, jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Jednoczesne przyjmowanie innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Spedra podawanego w skojarzeniu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi lekami stosowanymi w zaburzeniach erekcji. Pacjentów należy poinformować, że nie powinni przyjmować produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z takimi lekami.

Jednoczesne spożywanie alkoholu

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinstruować, że spożywanie alkoholu podczas stosowania awanafilu może zwiększyć prawdopodobieństwo niedociśnienia tętniczego, wystąpienia zawrotów głowy lub omdlenia. Lekarze powinni także pouczyć pacjentów o zasadach postępowania w przypadku wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego.

Populacje niepoddawane badaniom

Stosowania awanafilu nie oceniano u pacjentów z zaburzeniami erekcji spowodowanymi urazem rdzenia kręgowego lub innymi chorobami neurologicznymi oraz u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalne interakcje farmakodynamiczne z awanofilem

Azotany

Wykazano, że awanafil u zdrowych osób nasila hipotensyjne działanie azotanów w porównaniu z placebo. Uważa się, że wynika to z połączonego działania azotanów i awanafilu na szlak tlenu azotu/cGMP. Podawanie awanafilu pacjentom, którzy jednocześnie stosują organiczny azotan lub

donor tlenku azotu (taki jak azotyn amylu), jest dlatego przeciwwskazane. W przypadku pacjentów, którzy w ciągu ostatnich 12 godzin przyjmowali awanafil, w sytuacji gdy podanie azotanu w stanie zagrażającym życiu będzie uznane za konieczne, jest większe prawdopodobieństwo zmiennego i potencjalnie groźnego spadku ciśnienia krwi. W takiej sytuacji azotany należy podawać wyłącznie w warunkach ścisłego nadzoru medycznego z odpowiednim monitorowaniem stanu hemodynamicznego pacjenta (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze obniżające ciśnienie tętnicze krwi

Awanafil, jako lek rozszerzający naczynia krwionośne, może obniżać ciśnienie krwi. W razie stosowania produktu leczniczego Spedra w skojarzeniu z innym produktem leczniczym obniżającym ciśnienie tętnicze krwi działanie addycyjne może prowadzić do objawowego obniżenia ciśnienia krwi (np. zawrotów głowy, zamroczenia, omdlenia lub stanu przedomdleniowego). W badaniach klinicznych fazy III nie występowały zdarzenia w postaci „niedociśnienia”, ale sporadycznie obserwowano epizody „zawrotów głowy” (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych fazy III odnotowano jeden epizod „omdlenia” w grupie otrzymującej placebo i jeden w grupie przyjmującej awanafil w dawce 100 mg.

Pacjenci ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory serca (np. ze zwężeniem aorty lub idiopatycznym przerostowym podzastawkowym zwężeniem aorty) oraz pacjenci z ciężkimi zaburzeniami autonomicznej kontroli ciśnienia krwi, mogą być szczególnie wrażliwi na działanie substancji rozszerzających naczynia, w tym na awanafil (patrz punkt 4.4).

Leki blokujące receptory α -adrenergiczne

W dwukresowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym badano u zdrowych ochotników hemodynamiczne interakcje z doksazosyną i tamsulozyną. U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania doksazosyny, średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu wyniosły odpowiednio 2,5 mmHg i 6,0 mmHg. Ogółem u 7/24 pacjentów po podaniu awanafilu, wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych, były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, których stan był stabilny w wyniku przyjmowania tamsulozyny średnie maksymalne spadki skurczowego ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na wznak po odjęciu wartości odnotowanych w grupie otrzymującej placebo, po podaniu awanafilu, wyniosły odpowiednio 3,6 mmHg i 3,1 mmHg, a u 5/24 pacjentów wystąpiły wartości lub spadki ciśnienia w stosunku do wartości wyjściowych były potencjalnie istotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwnadciśnieniowe inne niż leki blokujące receptory α -adrenergiczne

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny wpływu działania awanafilu, nasilającego działanie obniżające ciśnienie krwi wybranych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (amlodypiny i enalaprylu). Wykazano maksymalny spadek ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak średnio o 2 mmHg/3 mmHg w porównaniu z placebo w przypadku enalaprylu oraz o 1 mmHg/-1 mmHg w przypadku amlodypiny, podczas jednoczesnego podawania awanafilu. Istotna statystycznie różnica maksymalnego spadku rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej na wznak w stosunku do wartości wyjściowych, wystąpiła tylko w przypadku enalaprylu i awanafilu; ciśnienie krwi wróciło do wartości wyjściowych po upływie 4 godzin od podania dawki awanafilu. W obydwu kohortach u jednej osoby wystąpił spadek ciśnienia krwi bez objawów niedociśnienia i ustąpił on w ciągu 1 godziny. Awanafil nie wpływał na farmakokinetykę amlodypiny, ale amlodypina zwiększała maksymalną i całkowitą ekspozycję na awanafil odpowiednio o 28% i 60% (patrz punkt 4.4).

Alkohol

Spożywanie alkoholu w skojarzeniu z awanofilem może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego. W trójkresowym badaniu skrzyżowanym po podaniu dawki pojedynczej, w którym oceniano zdrowe osoby, średnie maksymalne obniżenie rozkurczowego ciśnienia krwi było istotnie statystycznie większe po podaniu awanafilu w skojarzeniu z alkoholem niż po podaniu samego awanafilu (3,2 mmHg) lub tylko alkoholu (5,0 mmHg) (patrz punkt 4.4).

Inne leki stosowane w zaburzeniach erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia awanafilu i innych inhibitorów PDE5 lub innych leków stosowanych w zaburzeniach erekcji (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych substancji na awanafil

Awanafil jest substratem CYP3A4 i jest metabolizowany głównie przez ten cytochrom. W badaniach wykazano, że produkty lecznicze hamujące CYP3A4 mogą zwiększać ekspozycję na awanafil (patrz punkt 4.2).

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol (400 mg na dobę), selektywny i silny inhibitor CYP3A4, powodował zwiększenie wartości C_{max} i ekspozycji (AUC) po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 3-krotnie i 14-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Rytonawir (600 mg dwa razy na dobę), silny inhibitor CYP3A4, który hamuje również CYP2C9, powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 50 mg odpowiednio 2-krotnie i 13-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 9 godzin. Oczekuje się, że inne silne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol, worykonazol, klarytromycyna, nefazodon, sakwinawir, nelfinawir, indinawir, atazanawir i telitromycyna) będą miały podobne działanie. Stosowanie awanafilu jednocześnie z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4 o umiarkowanej sile, powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg odpowiednio 2-krotnie i 3-krotnie oraz wydłużenie okresu półtrwania awanafilu do około 8 godzin. Oczekuje się, że inne umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. amprenawir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenawir i werapamil) będą miały podobne działanie. Z tego powodu maksymalna zalecana dawka awanafilu w przypadku pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A4 wynosi 100 mg, podawana nie częściej niż raz na 48 godzin (patrz punkt 4.2).

Nie badano poszczególnych interakcji, jednak inne inhibitory CYP3A4 - w tym sok grejfrutowy - prawdopodobnie zwiększają ekspozycję na awanafil. Pacjentom należy zalecić, aby powstrzymali się od spożywania soku grejfrutowego w ciągu 24 godzin przed przyjęciem awanafilu.

Substrat CYP3A4

Amlodypina (5 mg na dobę) powodowała zwiększenie wartości C_{max} i AUC awanafilu po jednorazowym podaniu awanafilu w dawce 200 mg, odpowiednio o 28% i 60%. Te zmiany ekspozycji nie zostały uznane za istotne klinicznie. Pojedyncza dawka awanafilu nie zmieniała stężenia amlodypiny w osoczu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań interakcji awanafilu z rywaroksabanem i apiksabanem (obydwa produkty są substratami CYP3A4), jednak nie przewiduje się wystąpienia takich interakcji.

Substancje indukujące cytochrom P450

Nie oceniano potencjalnego działania substancji indukujących cytochrom P450, w szczególności indukujących CYP3A4 (np. bosentan, karbamazepina, efawirenz, fenobarbital i ryfampicyna), na farmakokinetykę i skuteczność awanafilu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania awanafilu i substancji indukujących cytochrom P450, ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności awanafilu.

Wpływ awanafilu na inne produkty lecznicze

Hamowanie cytochromu P450

W badaniach *in vitro* prowadzonych na ludzkich mikrosomach wątroby wykazano potencjalną możliwość występowania nieistotnych interakcji lekowych awanafilu z udziałem CYP1A1/2, 2A6, 2B6 i 2E1. Oprócz tego metabolity awanafilu (M4, M16 i M27) również wykazywały minimalne działanie hamujące CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Na podstawie tych

danych nie przewiduje się istotnego wpływu awanafilu na inne produkty lecznicze metabolizowane przez te enzymy.

Dane z badań *in vitro* pozwoliły zidentyfikować potencjalne interakcje awanafilu z CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 i 3A4, jednak dodatkowe badania kliniczne z zastosowaniem omeprazolu, rozyglitazonu i dezypraminy nie wykazały znaczących klinicznie interakcji z CYP 2C19, 2C8/9 oraz 2D6.

Indukcja cytochromu P450

Możliwość indukcji aktywności CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 przez awanafil oceniano *in vitro* w ludzkich hepatocytach i nie wykazano żadnych potencjalnych interakcji w przypadku zastosowania stężeń znaczących klinicznie.

Transportery

Wyniki badań *in vitro* wykazały niewielką możliwość zachowania się awanafilu jak substratu P-gp i inhibitora P-gp w obecności digoksyny jako substratu, w stężeniach mniejszych niż wyliczone stężenie leku w jelitach. Nie wiadomo, czy awanafil może zakłócać transport innych produktów leczniczych zachodzący z udziałem P-gp.

Na podstawie wyników badań *in vitro*, awanafil w stężeniach istotnych klinicznie może być inhibitorem BCRP. W klinicznie istotnych stężeniach awanafil nie jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 i BSEP.

Wpływ awanafilu na inne transportery jest nieznan.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi w przypadku stosowania inhibitorów PDE5 w skojarzeniu z riocyguatem. W badaniach klinicznych riocyguat nasilał hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie uzyskano dowodów na korzystne działanie kliniczne leczenia skojarzonego w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym awanofilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Spedra nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój po urodzeniu (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących stosowania awanafilu u kobiet podczas karmienia piersią.

Płodność

U zdrowych ochotników nie zaobserwowano wpływu na ruchliwość ani morfologię plemników po doustnym podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu.

W badaniu klinicznym, w którym wzięli udział zdrowi ochotnicy i dorośli mężczyźni z łagodnymi zaburzeniami erekcji, doustne podawanie awanafilu w dawce 100 mg przez okres 26 tygodni, nie było związane z występowaniem niekorzystnego wpływu na zagęszczenie, liczbę, ruchliwość ani morfologię plemników.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Spedra wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących awanafilu zawroty głowy i zmienione

widzenie, należy ostrzec pacjentów, aby byli świadomi swoich reakcji na produkt leczniczy Spedra przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Spedra opiera się na ocenie 2566 osób, które otrzymywały awanafil w fazie klinicznej badań rozwojowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych był ból głowy, zaczerwienienie twarzy, niedrożność nosa i zatok oraz ból pleców. Ogółem zdarzenia niepożądane i działania niepożądane u osób leczonych awanofilem występowały częściej u osób, których wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynosił < 25 (osoby z prawidłowym BMI).

W długotrwałym badaniu klinicznym odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, zmniejszył się w miarę wydłużania się czasu ekspozycji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, zgodnie z terminologią MedDRA dotyczącą częstości występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Grypa Zapalenie jamy nosogardzieli
Zaburzenia układu immunologicznego			Alergia sezonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Dna moczanowa
Zaburzenia psychiczne			Bezsensowność Przedwczesny wytrysk Niewłaściwy afekt
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy Senność Zatokowy ból głowy	Nadmierna aktywność psychoruchowa
Zaburzenia czynności oka		Niewyraźne widzenie	
Zaburzenia czynności serca		Kołatanie serca	Dławica piersiowa Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Uderzenia gorąca	Nadciśnienie

Działanie niepożądane (termin wg MedDRA)			
Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność nosa	Niedrożność zatok Duszność wysiłkowa	Wodnisty wyciek z nosa Przekrwienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		Niestrawność Nudności Wymioty Uczucie dyskomfortu dotyczące żołądka	Suchość w ustach Zapalenie błony śluzowej żołądka Ból w podbrzuszu Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka
Zaburzenia czynności układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		Ból pleców Napięcie mięśni	Ból w boku Ból mięśni Skurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia prącia Samoistna erekcja Świąd narządów płciowych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Osłabienie Ból w klatce piersiowej Objawy grypopodobne Obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Nieprawidłowy elektrokardiogram Przyspieszenie czynności serca	Podwyższenie ciśnienia krwi Obecność krwi w moczu Szmer w sercu Zwiększenie stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA) Zwiększenie masy ciała Podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi Wzrost temperatury ciała

Opis wybranych działań niepożądanych zaobserwowanych po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5

W niewielkiej liczbie przypadków opisanych po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych, w których oceniano inne inhibitory PDE5, zgłaszano niezwiązaną z zapaleniem tętnic przednią niedokrwienną neuropatię nerwu wzrokowego (NAION) i nagłą utratę słuchu. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil (patrz punkt 4.4).

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków priapizm. Żadnego przypadku nie zgłoszono podczas badań klinicznych, w których oceniano awanafil.

Podczas badań klinicznych innych inhibitorów PDE5 oraz po wprowadzeniu ich do obrotu, zgłaszano w niewielkiej liczbie przypadków krwimocz, hematospermię i krwawienie z prącia.

Zgłaszano występowanie przypadków niedociśnienia po zastosowaniu innych inhibitorów PDE5 po wprowadzeniu ich do obrotu, a w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem awanafilu zgłaszano przypadki wystąpienia zawrotów głowy – objawu często spowodowanego obniżeniem ciśnienia krwi (patrz punkt 4.5).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowe osoby otrzymywały pojedynczą dawkę do 800 mg awanafilu, a pacjentom podawano dawki wielokrotne w ciągu doby, wynoszące maksymalnie do 300 mg. Działania niepożądane były podobne do działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu mniejszych dawek, ale wskaźniki częstości ich występowania i stopień ciężkości były większe.

W przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Przypuszcza się, że dializa nie spowoduje zwiększenia klirensu leku, ponieważ awanafil w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne; leki stosowane w zaburzeniach erekcji.
Kod ATC: G04BE10.

Mechanizm działania

Awanafil jest wysoce selektywnym i silnym, odwracalnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 swoistej dla cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Gdy stymulacja seksualna powoduje miejscowe uwalnianie tlenu azotu, hamowanie PDE5 przez awanafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP w ciałach jamistych prącia. Powoduje to rozkurcz mięśni gładkich i napływ krwi do tkanki prącia, tym samym prowadząc do erekcji. Awanafil nie działa bez stymulacji seksualnej.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* wykazano, że awanafil jest wysoce selektywny w odniesieniu do PDE5. Jego działanie w odniesieniu do PDE5 jest silniejsze niż w odniesieniu do innych znanych fosfodiesteraz (>100-krotnie niż w przypadku PDE6; >1000-krotnie niż w przypadku PDE4, PDE8 i PDE10; >5000-krotnie niż w przypadku PDE2 i PDE7; > 10 000-krotnie niż w przypadku PDE1, PDE3, PDE9, i PDE11). Działanie awanafilu jest >100-krotnie silniejsze w odniesieniu do PDE5 niż do PDE6, która znajduje się w siatkówce i odpowiada za przekazywanie bodźców świetlnych. Około 20 000-krotnie

większa selektywność w odniesieniu do PDE5 niż do PDE3, która jest enzymem znajdującym się w sercu i naczyniach krwionośnych, jest istotna ze względu na udział PDE3 w kontrolowaniu kurczliwości serca.

U niektórych mężczyzn uczestniczących w badaniu pletyzmo graficznym prącia (RigiScan) awanafil w dawce 200 mg powodował erekcję uznaną za wystarczającą do penetracji (60% sztywności w oznaczeniu RigiScan) już po 20 minutach od przyjęcia leku. Całkowita odpowiedź tych osób na awanafil była istotna statystycznie w porównaniu z placebo, po 20–40 minutach od zażycia leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych oceniano wpływ awanafilu na zdolność mężczyzn z zaburzeniami erekcji (ang. Erectile dysfunction, ED) do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do satysfakcjonującej aktywności seksualnej. Awanafil oceniano w 4 randomizowanych, trwających maksymalnie 3 miesiące, podwójnie zaślepionych i prowadzonych metodą grup równoległych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych. W czwartym badaniu analizowano wpływ czasu rozpoczęcia działania awanafilu podawanego w dwóch dawkach (100 mg i 200 mg) na odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego. Ogółem 1174 pacjentów otrzymało awanafil, który był przyjmowany w razie potrzeby odpowiednio w dawkach 50 mg (jedno badanie), 100 mg i 200 mg (cztery badania). Pacjentów poinformowano, że powinni przyjąć 1 dawkę badanego leku około 30 minut przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. W czwartym badaniu pacjentów zachęcano do odbycia stosunku płciowego po około 15 minutach od przyjęcia dawki produktu leczniczego, aby ocenić czas wystąpienia erekcji po zastosowaniu awanafilu, przyjmowanego w razie potrzeby, w dawce 100 mg i 200 mg.

Dodatkowo podgrupę pacjentów zakwalifikowano do otwartego badania stanowiącego przedłużenie badania głównego, w którym 493 pacjentów otrzymywało awanafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 153 pacjentów przez co najmniej 12 miesięcy. Pacjentów początkowo przypisano do grupy otrzymującej 100 mg awanafilu. W dowolnym momencie podczas badania mogli oni poprosić o zwiększenie dawki awanafilu do 200 mg lub zmniejszenie jej do 50 mg, w zależności od indywidualnej odpowiedzi na leczenie.

We wszystkich badaniach obserwowano istotną statystycznie poprawę wszystkich pierwszorzędowych miar skuteczności w porównaniu z placebo przy stosowaniu wszystkich trzech dawek awanafilu. Różnice te utrzymywały się w długotrwałym leczeniu (w populacji ogólnej z ED, u pacjentów z cukrzycą i ED oraz u pacjentów z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych i w otwartym badaniu stanowiącym przedłużenie badania głównego).

W populacji ogólnej z ED średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 47%, 58% i 59% w przypadku grup otrzymujących 50 mg, 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z 28% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z cukrzycą zarówno typu 1 jak również typu 2 średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 34% i 40% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 21% w grupie otrzymującej placebo.

U mężczyzn z ED po radykalnej prostatektomii z obustronnym oszczędzeniem pęczków naczyniowo-nerwowych średni odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego wynosił odpowiednio 23% i 26% w przypadku grup otrzymujących 100 mg i 200 mg awanafilu, w porównaniu z około 9% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu czasu rozpoczęcia działania awanafilu (ang. time to onset study) wykazano, że awanafil w porównaniu z placebo, okazał się statystycznie znacznie skuteczniejszy w pierwszorzędowej zmiennej skuteczności (średni odsetek na osobę satysfakcjonującej odpowiedzi po podaniu dawki

leku, w skali Sexual Encounter Profile 3 – SEP3), powodując odbycie zadowolającego stosunku w 24,71% prób po dawce 100 mg oraz w 28,18% po dawce 200 mg, po około 15 minutach po podaniu, w porównaniu z 13,78% po placebo.

We wszystkich głównych badaniach awanafilu odsetek prób prowadzących do odbycia udanego stosunku płciowego był istotnie większy przy stosowaniu każdej dawki awanafilu w porównaniu z placebo, w odniesieniu do wszystkich badanych przedziałów czasowych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań produktu leczniczego Spedra we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu zaburzenia erekcji (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży podano w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym awanafil wchłania się szybko, a mediana wartości T_{max} wynosi 30–45 minut. Jego farmakokinetyka jest zależna od dawki w zalecanych zakresie dawek. Jest on eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego (głównie CYP3A4). Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu i rytonawiru) wiąże się ze zwiększoną ekspozycją osoczną na awanafil (patrz punkt 4.5). Końcowy okres półtrwania awanafilu wynosi około 6–17 godzin.

Wchłanianie

Awanafil wchłania się szybko. Maksymalne obserwowane stężenia w osoczu występuje w ciągu 0,5 do 0,75 godziny po podaniu doustnym na czczo. W przypadku przyjmowania awanafilu z posiłkiem wysokotłuszczowym, jego szybkość wchłaniania jest zmniejszona i występuje opóźnienie wartości T_{max} średnio o 1,25 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} średnio o 39% (200 mg). Nie odnotowano wpływu na stopień ekspozycji (AUC). Niewielkie zmiany wartości C_{max} awanafilu uznano za zmiany o minimalnej istotności klinicznej.

Dystrybucja

Awanafil wiąże się w około 99% z białkami osocza. Wiązanie z białkami jest niezależne od całkowitych stężeń substancji czynnej, wieku i czynności nerek oraz wątroby. W przypadku podawania 200 mg awanafilu dwa razy na dobę przez 7 dni nie stwierdzono jego kumulacji w osoczu. Na podstawie pomiarów awanafilu w nasieniu zdrowych ochotników po upływie 45–90 minut po podaniu dawki leku stwierdzono, że mniej niż 0,0002% podanej dawki może występować w nasieniu pacjentów.

Metabolizm

Awanafil jest metabolizowany przede wszystkim przez izoenzymy mikrosomalne wątroby: głównie przez CYP3A4 i — w mniejszym stopniu — przez CYP2C9. Stężenia w osoczu głównych krążących metabolitów, M4 i M16, stanowią odpowiednio 23% i 29% związku macierzystego. Metabolit M4 wykazuje podobny do awanafilu profil selektywności wobec fosfodiesteraz, a jego zdolność do hamowania PDE5 *in vitro* odpowiada około 18% zdolności awanafilu. Oznacza to, że M4 odpowiada za około 4% aktywności farmakologicznej leku. Metabolit M16 nie działał na PDE5.

Eliminacja

Awanafil u ludzi podlega intensywnemu metabolizmowi. Po podaniu doustnym awanafil jest wydalany w postaci metabolitów, głównie z kałem (około 63% podanej dawki doustnej) i — w mniejszym zakresie — z moczem (około 21% podanej dawki doustnej).

Inne specjalne grupy pacjentów

Mężczyźni w podeszłym wieku

Ekspozycja na lek w przypadku pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i starszych) była porównywalna do ekspozycji obserwowanej u młodszych pacjentów (18–45 lat). Ilość danych dotyczących stosowania u osób w wieku powyżej 70 lat jest jednak ograniczona.

Zaburzenia czynności nerek

U osób z łagodnymi (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min do < 80 ml/min) i umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min do < 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, farmakokinetyka pojedynczej dawki 200 mg awanafilu nie była zmieniona. Brak danych dotyczących osób z ciężką niewydolnością nerek lub końcowym stadium choroby nerek poddawanych dializom.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa i Pugh'a), po podaniu pojedynczej dawki 200 mg awanafilu, ekspozycja była porównywalna z ekspozycją u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Ekspozycja po upływie 4 godzin po podaniu 200 mg awanafilu była mniejsza u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa i Pugh'a) w porównaniu do ekspozycji u osób z prawidłową czynnością wątroby. Wartości maksymalnych stężeń i ekspozycji były podobne do wartości obserwowanych po przyjęciu skutecznej dawki 100 mg awanafilu przez osoby z prawidłową czynnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu prowadzonym na szczurach, w którym oceniano wpływ na płodność i wczesne etapy rozwoju zarodka, spadek płodności i ruchliwości plemników, zmienione cykle rujowe i wzrost odsetka nieprawidłowych plemników wystąpił po dawce 1000 mg/kg mc./dobę, która również działała toksycznie na dorosłe samce i samice. Nie odnotowano wpływu na płodność ani parametry nasienia po dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (u samców szczurów ekspozycja była 9-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi na podstawie AUC niezwiązanego leku w dawce 200 mg). Nie stwierdzono związanych z leczeniem zmian jąder u myszy lub szczurów leczonych awanofilem w dawkach do 600 mg/kg mc./dobę lub do 1000 mg/kg mc./dobę przez 2 dni, ani zmian jąder u psów leczonych awanofilem przez 9 miesięcy, gdy ekspozycja była 110-krotnie większa niż ekspozycja u ludzi po maksymalnych zalecanych dawkach (ang. Maximum Recommended Human Dose, MRHD).

U ciężarnych samic szczura nie zaobserwowano dowodów na działanie teratogenne, toksyczne dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 300 mg/kg mc./dobę (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg/m}^2\text{pc.}$ u osoby o masie ciała 60 kg). Po dawce toksycznej dla matek wynoszącej 1000 mg/kg mc./dobę (około 49-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg/m}^2\text{pc.}$) wystąpiło zmniejszenie masy płodów bez objawów działania teratogenne. U ciężarnych samic królika nie odnotowano działania teratogenne, toksycznego dla zarodka lub płodu po dawkach wynoszących do 240 mg/kg mc./dobę (około 23-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie $\text{mg/m}^2\text{pc.}$). W badaniach prowadzonych na królikach toksyczność dla matek obserwowano po dawce 240 mg/kg mc./dobę.

W badaniu rozwoju prenatalnego i postnatalnego szczurów, oseski wykazywały trwałymi zmniejszenie masy ciała po dawkach 300 mg/kg mc./dobę i większych (około 15-krotna wartość MHRD obliczana na podstawie $\text{mg/m}^2\text{pc.}$) oraz opóźnione dojrzewanie płciowe po dawce 600 mg/kg mc./dobę (około 29-krotna wartość MRHD obliczana na podstawie $\text{mg/m}^2\text{pc.}$).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Kwas fumarowy
Hydroksypropyloceluloza

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Wapnia węglan
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PCTFE/Aluminium lub PVC/PVDC/Aluminium perforowane, podzielne na dawki pojedyncze w tekturowych pudełkach, zawierające 2x1, 4x1, 8x1 i 12x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 czerwca 2013.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2018.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 50 mg tabletki

awanafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 50 mg awanafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4x1 tabletek

8x1 tabletek

12x1 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Spedra 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 50 mg tabletki
awanafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini Luxembourg

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 100 mg tabletki
awanafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 100 mg awanafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

2x1 tabletek
4x1 tabletek
8x1 tabletek
12x1 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spedra 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 100 mg tabletki
awanafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini Luxembourg

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 200 mg tabletki
awanafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 200 mg awanafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

4x1 tabletek
8x1 tabletek
12x1 tabletek
2x1 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. SPECJALNE WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Spedra 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spedra 200 mg tabletki
awanafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Menarini Luxembourg

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Numer serii

5. INNE