

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg avanafiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on uurrettu ”50”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoito.

Spedran vaikutus edellyttää sukupuolista kiihotusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisilla miehillä

Suosittelun annos on 50 mg. Annos otetaan tarvittaessa noin 15–30 minuuttia ennen seksuaalista aktiviteettia (ks. kohta 5.1). Annosta voidaan lisätä enintään 200 mg:aan tai pienentää 50 mg:aan yksilöllisen tehon ja sietokyvyn mukaan. Suositeltu enimmäisannostelutiheys on kerran päivässä. Hoitovaste edellyttää sukupuolista kiihotusta.

Erityispopulasryhmät

Ikääntyneet miehet (≥ 65-vuotiaat)

Ikääntyneiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. 70-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2.) Teho oli heikompi potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min mutta < 80 ml/min) ja jotka osallistuivat vaiheen 3 tutkimuksiin, kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin

luokitus A tai B), hoito on aloitettava pienimmällä vaikuttavalla annoksella, ja annostusta on säädettävä sietokyvyn mukaan.

Käyttö diabetesta sairastavilla miehillä

Diabetespotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Spedra-valmistetta pediatristen potilaiden erektiohäiriöiden hoidossa.

Käyttö muita lääkevalmisteita käyttävillä potilailla

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Jos potilas saa samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien erytromysiini, amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili), avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg, ja annosten välissä on oltava vähintään 48 tuntia. (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta. Jos Spedra otetaan ruoan kanssa, vaikutus saattaa viivästyä verrattuna siihen, että lääke otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amylinitriittiä) (ks. kohta 4.5).

Tyyppin 5 fosfodiesteriäasin (PDE5) estäjien, mukaan lukien avanafiili, samanaikainen anto guanylaattisyklaasin stimulaattorin, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista, koska tämä voi mahdollisesti aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, lääkärin on huomioitava sukupuolitoiminnan mahdollisesti sydämelle aiheuttama riski ennen Spedran määräämistä.

Avanafiilin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on ollut sydäninfarkti, aivohalvaus tai hengenvaarallinen rytmihäiriö 6 kuukauden sisällä
- potilaalla on matala lepoverenpaine (< 90/50 mmHg) tai korkea verenpaine (> 170/100 mmHg)
- potilaalla on epästabili angina, rintakipu ja yhdynnän aikana tai kongestiivinen sydänsairaus, jonka NYHA-luokitus on vähintään 2.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Potilaat, jotka ovat menettäneet toisen silmän näkökyvyn non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) seurauksena riippumatta siitä, onko siihen liittynyt aiempi altistus PDE5-estäjille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on todettu perinnöllinen verkkokalvon rappeumasairaus.

Potilaat, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erektiohäiriö on diagnosoitava ja mahdolliset taustatekijät on selvitettävä esitetöjen ja fyysikaalisen tutkimuksen avulla, ennen kuin lääkkeellistä hoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaarinen tila

Lääkärin on huomioitava ennen minkään erektiohäiriön hoidon aloittamista potilaan kardiovaskulaarinen tila, sillä seksuaaliseen aktiiviteettiin liittyy tietynasteinen riski sydämelle (ks. kohta 4.3). Avanafiililla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka laskevat verenpainetta lievästi ja lyhytaikaisesti (ks. kohta 4.5) ja vahvistavat siten nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3). Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste, kuten aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi, voivat olla herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, PDE5-estäjät mukaan lukien.

Priapismi

Potilaita, joiden erektio kestää yli 4 tuntia (priapismi), on neuvottava hakeutumaan heti lääkäriin. Jos priapismia ei hoideta heti, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin heikkeneminen. Avanafiilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on peniksen anatominen epämuodostuma (kuten angulaatio, paisuvauskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Näköongelmat

Näköhäiriöitä, mukaan lukien sentraalinen seroosi korioretinopatia, ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Potilasta on neuvottava, että äkillisten näköoireiden ilmaantuessa on lopetettava Spedran käyttö ja otettava heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Vaikutus verenvuotoon

Ihmisen verihiutaleilla tehty *in vitro* -kokeet viittaavat siihen, että PDE5-estäjillä ei ole itsessään vaikutusta verihiutaleiden aggregaatioon, mutta hoitoannosta suurempina pitoisuuksina ne tehostavat typpioksidia vapauttavan natriumnitroprussidin aggregaatiota estävää vaikutusta. Ihmisillä PDE5-estäjät eivät näytä vaikuttavan verenvuotoaikaan yksinään tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Turvallisuustietoja ei ole saatavilla avanafiilin annosta potilaille, joilla on verenvuototauti tai aktiivinen peptinen haava. Siksi avanafiilin anto tällaisille potilaille edellyttää aina huolellista hyöty-riskisuhteen arviointia.

Kuulon heikkeneminen tai äkillinen kuurous

Potilaita on neuvottava lopettamaan PDE5-estäjien käyttö, mukaan lukien avanafiili, ja hakeutumaan nopeasti lääkäriin, jos äkillistä kuulon heikkenemistä tai kuuroutumista ilmenee. Tällaisista tapauksista, joihin saattaa liittyä tinnitusta ja huimausta, on ilmoitettu ajallisesti liittyneen PDE5-estäjien ottamiseen. Ei ole mahdollista päätellä, liittyvätkö nämä tapaukset suoraan PDE5-estäjien käyttöön vai muihin tekijöihin.

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö

Alfasalpaajien ja avanafiilin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa oireilevaa hypotensiota joillakin potilailla additiivisten verisuonia laajentavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5). Seuraavat seikat on huomioitava:

- Potilaan alfasalpaajahoidon on oltava vakiintunut ennen Spedra-hoidon aloittamista. Potilailla, joilla ilmenee hemodynaamista epävakautta pelkällä alfasalpaajahoidolla, on suurentunut oireellisen hypotension riski, kun samanaikaisesti käytetään avanafiilia.

- Potilailla, joilla on vakiintunut alfasalpaajahoito, avanafiili on aloitettava pienimmällä, 50 mg:n annoksella.
- Jos potilas käyttää jo optimoitua Spedra-annosta, alfasalpaajahoito on aloitettava pienimmällä annoksella. Alfasalpaaja-annoksen asteittaiseen nostoon voi liittyä verenpaineen laskemista edelleen, kun potilas käyttää avanafiilia.
- Avanafiilin ja alfasalpaajien yhteiskäytön turvallisuuteen saattavat vaikuttaa muut tekijät, kuten pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus ja muut antihypertensiiviset lääkevalmisteet.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja tehokkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin tai ritonaviirin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikainen käyttö

Spedran ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaille on kerrottava, ettei Spedraa saa käyttää yhdessä tällaisten lääkkeiden kanssa.

Alkoholin samanaikainen käyttö

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä (ks. kohta 4.5). Potilaille on kerrottava, että avanafiilin ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension, huimauksen ja pyörtymisen todennäköisyyttä. Lääkärin on myös neuvottava, mitä potilaan pitää tehdä, jos posturaalisia hypotensiivisiä oireita ilmenee.

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu

Avanafiilia ei ole arvioitu potilailla, joiden erektiohäiriö johtuu selkäydinvammasta tai muusta neurologisesta sairaudesta, eikä potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset avanafiilin kanssa

Nitraatit

Avanafiilin on osoitettu lisäävän nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna terveillä henkilöillä. Tämän arvellaan johtuvan nitraattien ja avanafiilin yhteisvaikutuksista typpioksididi/cGMP-reittiin. Siksi avanafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amyylinitriittiä). Jos potilas on ottanut avanafiilia 12 tunnin sisällä ja nitraatin antoa pidetään lääketieteellisesti tarpeellisena hengenvaarallisessa tilanteessa, merkittävän ja mahdollisesti vaarallisen verenpaineen laskun todennäköisyys kasvaa. Tällaisessa tilanteessa nitraatteja saa antaa vain lääkärin huolellisessa valvonnassa, ja hemodynaamiikkaa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.3).

Systemistä verenpainetta alentavat lääkkeet

Koska avanafiili on verisuonia laajentava lääke, se saattaa laskea systeemistä verenpainetta. Jos Spedraa käytetään yhdessä toisen systeemistä verenpainetta laskevan lääkevalmisteen kanssa, additiiviset vaikutukset voivat aiheuttaa oireellista hypotensiota (esim. huimaus, heikotus, pyörtyminen tai lähes pyörtyminen). Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt hypotensiota, joskin havaittiin satunnaisia huimaustapauksia (ks. kohta 4.8). Yksi pyörtymistapaus havaittiin lumeryhmässä ja yksi 100 mg:aa avanafiilia saavien ryhmässä avanafiilin vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste (esim. aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi) tai joilla verenpaineen autonominen säätely on vakavasti häiriintynyt, voivat olla erityisen herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, avanafiili mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

Alfasalpaajat

Hemodynaamista yhteisvaikutusta doksatsosiinin ja tamsulosiinin kanssa tutkittiin terveillä koehenkilöillä kaksi tutkimusjaksoa käsittävässä vaihtovuoroisessa koeasetelmassa. Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta doksatsosiinihoitoa saavilla systolisen

verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 2,5 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 6,0 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä seitsemällä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta tamsulosiinihoitoa saavilla systolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 3,6 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 3,1 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä viidellä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Muut verenpainelääkkeet kuin alfasalpaajat

Avanafiilin vaikutusta valikoitujen verenpainelääkkeiden (amlodipiini ja enalapriili) verenpainetta alentaviin vaikutuksiin arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa. Tulokset osoittivat, että kun potilaat saivat samanaikaisesti avanafiilia, makuulla mitatun verenpaineen lasku oli lumelääkkeeseen verrattuna keskimäärin 2/3 mmHg enalapriilin kanssa ja 1/-1 mmHg amlodipiinin kanssa. Vain enalapriilin ja avanafiilin samanaikaisessa käytössä makuulla mitatun diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku lähtötasosta oli tilastollisesti merkitsevä ja palautui lähtötasolle 4 tuntia avanafiiliannoksen jälkeen. Kummassakin kohortissa yhdellä tutkittavalla ilmeni verenpaineen laskua ilman hypotension oireita ja tilanne normalisoitui 1 tunnin kuluessa. Avanafiililla ei ollut vaikutusta amlodipiinin farmakokinetiikkaan, mutta amlodipiini lisäsi avanafiilin enimmäisaltistusta 28 % ja kokonaisaltistusta 60 % (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä. Vaihtovuoroisessa kolmikantaisessa kerta-annostutkimuksessa, jossa arvioitiin terveitä koehenkilöitä, diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli merkitsevästi suurempi avanafiilin ja alkoholin samanaikaisen nauttimisen jälkeen kuin pelkän avanafiilin (3,2 mmHg) tai pelkän alkoholin (5,0 mmHg) nauttimisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muut erektiohäiriöhoidot

Avanafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

Muiden aineiden vaikutus avanafiiliin

Avanafiili on CYP3A4-substraatti, ja se metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A4-entsyymiä estävät lääkevalmisteet saattavat lisätä avanafiilialtistusta (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-estäjät

Ketokonatsoli (400 mg päivässä), joka on selektiivinen ja erittäin voimakas CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon kolminkertaiseksi ja altistuksen (AUC) 14-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Ritonaviiri (600 mg kahdesti päivässä), joka on erittäin voimakas CYP3A4-estäjä ja estää myös CYP2C9-entsyymiä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 13-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Muilla voimakkailta CYP3A4-estäjillä (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, sakinaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, atatsanaviiri ja telitromysiini) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Erytromysiini (500 mg kahdesti päivässä), joka on keskivahva CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 3-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 8 tuntiin. Muilla keskivahvoilla CYP3A4-estäjillä (kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg 48 tunnin kuluessa, kun potilas käyttää samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (ks. kohta 4.2).

Vaikka nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, muut CYP3A4-estäjät, kuten greippimehu, lisäävät todennäköisesti avanafiilialtistusta. Potilaita on neuvottava välttämään greippimehun juomista 24 tuntia ennen avanafiilin ottamista.

CYP3A4-substraatti

Amlodipiini (5 mg päivässä) nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvoa noin 28 % ja AUC-arvoa noin 60 %. Näitä altistusmuutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Avanafiilin kerta-annos ei vaikuttanut lainkaan amlodipiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Vaikka avanafiilin ja rivaroksabaanin sekä apiksabaanin (molemmat CYP3A4-substraatteja) nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.

Sytokromi P450 -induktorit

CYP-induktorien ja varsinkin CYP3A4-induktorien (kuten bosentaani, karbamatsipiini, efavirentsi, fenobarbitaali ja rifampisiini) vaikutusta avanafiilin farmakokinetiikkaan tai tehoon ei ole arvioitu. Avanafiilin ja CYP-induktorin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä se voi heikentää avanafiilin tehoa.

Avanafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450:n esto

In vitro -tutkimuksissa ihmisen maksan mikrosomeissa avanafiilin lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus CYP1A1/2:n, 2A6:n, 2B6:n ja 2E1:n osalta oli erittäin pieni. Lisäksi avanafiilin metaboliitit (M4, M16 ja M27) estivät minimaalisesti CYP-entsyymejä 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Näiden tietojen perusteella avanafiililla ei odoteta olevan merkittävää vaikutusta muihin lääkevalmisteisiin, jotka metaboloituvat näiden entsyymien kautta.

Koska *in vitro* -tiedoista havaittiin mahdollisia yhteisvaikutuksia avanafiilin ja CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4 välillä, kliinisissä lisätutkimuksissa, joissa käytettiin omepratsolia, rosiglitatsonia ja desipramiinia, ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9 ja 2D6 kanssa.

Sytokromi P450:n induktio

Avanafiilin mahdollista CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n induktiota arvioitiin ihmisen primaarihepatosyyteissa *in vitro*. Induktiota ei havaittu kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Transportterit

In vitro -tulosten mukaan on pieni mahdollisuus, että avanafiili toimii P-gp:n substraattina ja P-gp:n estäjänä digoksiinin ollessa substraatti, kun pitoisuudet ovat alempia kuin laskettu pitoisuus suolessa. Avanafiilin potentiaalista vaikutusta muiden P-gp-välitteisten lääkevalmisteiden kuljetukseen ei tunneta.

In vitro -tietojen perusteella avanafiili saattaa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla olla BCRP:n estäjä. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla avanafiili ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP -transporttereiden estäjä.

Avanafiilin vaikutusta muihin transporttereihin ei tunneta.

Riosiguaatti

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin tehostunutta systeemisen verenpaineen laskua, kun PDE5-estäjiä annettiin yhdessä riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu tehostavan PDE5-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhdistelmällä ei ollut näyttöä suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta tutkitulla väestöllä. Riosiguaatin samanaikainen käyttö yhdessä PDE5-estäjien, mukaan lukien avanafiili, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

Avanafiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia, jotka liittyivät raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Avanafiilin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai morfologiassa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia ja lievistä erektiohäiriöistä kärsiviä miehiä, avanafiilin käyttöön 100 mg:n annoksella suun kautta kerran vuorokaudessa 26 viikon ajan ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spedralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska huimausta ja näkökyvyn muutoksia ilmoitettiin avanafiilia koskevissa kliinisissä kokeissa, potilaiden on seurattava Spedran aiheuttamia reaktioita ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Spedran turvallisuusprofiili perustuu 2,566 koehenkilöön, jotka altistuiivat avanafiilille kliinisen kehitysohjelman aikana. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, lehdusoireet, nenän ja sivuonteloiden tukkoisuus sekä selkäkipu. Yleisesti ottaen haittavaikutukset ja reaktiot olivat yleisempiä niillä avanafiilihoitoa saaneilla, joiden painoindeksi oli alle 25 (normaali painoindeksi).

Pitkäaikaisessa kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus laski, kun altistus piteni.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on luettelo lumekontrolloiduissa kliinisissä kokeissa havaituista haittavaikutuksista luokiteltuna MedDRAn yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			Influenssa Nasofaryngiitti
Immuunijärjestelmä			Kausiallergia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Kihti
Psykkiset häiriöt			Unettomuus Ennenaikainen siemensyöksy Epäasialliset tunteet

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus Uneliaisuus Sinuspäänsärky	Psykomotorinen hyperaktiivisuus
Silmät		Näön sumentuminen	
Sydän		Sydämentykytys	Angina pectoris Takykardia
Verisuonisto	Lehahdusoireet	Kuumat aallot	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Sivuonteloiden tukkoisuus Rasitushengenahdistus	Voimakas nuha Ylähengitysteiden tukkoisuus Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia Pahoinvointi Oksentelu Mahavaivat	Suun kuivuminen Mahatulehdus Alavatsakivut Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Lihaskireys	Kylkikipu Lihaskipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat			Siittimen häiriöt Spontaani peniserektio Sukupuolielinten kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Voimattomuus Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus Perifeerinen turvotus
Tutkimukset		Maksaentsyymien nousu Epänormaali sydänsähkökäyrä Sykkeen nousu	Kohonnut verenpaine Verivirtsaisuus Sydämen sivuäännet Prostata spesifisen antigeenin nousu Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Ruumiinlämmön nousu

Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista, joita on havaittu muiden PDE5-estäjien yhteydessä
Pieni määrä ilmoituksia non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä optikusneuropatiasta (NAION) ja äkillisestä kuulon heikkenemisestä on tehty markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana (ks. kohta 4.4).

Pieni määrä priapismitapauksia on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana.

Pienelle määrälle tapauksia on ilmoitettu verivirtsaisuutta, siemennesteen verisyyttä ja verenvuotoa siittimestä markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen.

Hypotensiosta on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen muihin PDE5-estäjiin liittyen, ja huimausta, joka on yleinen alentuneen verenpaineen aiheuttama oire, on ilmoitettu avanafiilin kliinisissä kokeissa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu jopa 800 mg:n kerta-annos, ja potilaille on annettu toistuvia enintään 300 mg:n päiväannoksia. Haittavaikutukset olivat samoja kuin pienemmillä annoksilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vakavuus kasvoivat.

Yliannostustapauksissa annetaan tavanomaista tukevaa hoitoa tarvittaessa. Munuaisdialyysin ei oleteta nopeuttavan poistumista, sillä avanafiili sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä poistu virtsan kautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Urologiset; Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet .
ATC-koodi: G04BE10.

Vaikutusmekanismi

Avanafiili on erittäin selektiivinen ja tehokas syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-spesifisen tyypin 5 fosfodiesteriinin (PDE5) palautuva estäjä. Kun sukupuolinen kiihotus aiheuttaa typpioksidin paikallista vapautumista, avanafiilin PDE5:tä estävä vaikutus lisää cGMP:n pitoisuutta siittimen paisumisessa. Tällöin sileä lihaskudos rentoutuu ja verta virtaa siittinkudoksiin tuottaen erektion. Avanafiililla ei ole mitään vaikutusta ilman sukupuolista kiihotusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että avanafiili on hyvin selektiivinen PDE5:n suhteen. Sillä on voimakkaampi vaikutus PDE5:een kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriineihin (> 100-kertainen/PDE6; > 1 000-kertainen / PDE4, PDE8 ja PDE10; > 5 000-kertainen / PDE2 ja PDE7; > 10 000-kertainen / PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11). Avanafiililla on PDE5:een yli sata kertaa suurempi vaikutus kuin PDE6:een, jota on verkkokalvossa ja joka vastaa fototransduktiosta. Noin 20 000-kertainen selektiivisyys PDE5:lle verrattuna PDE3:een, joka on sydämessä ja verisuonissa oleva entsyymi, on tärkeää, sillä PDE3 osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden hallintaan.

Siittimen pletysmografiatutkimuksessa (RigiScan) 200 mg:aa avanafiilia tuotti joillakin miehillä jopa jo 20 minuuttia annostelun jälkeen erektion, jota pidetään riittävänä penetraatioon (60 %:n jäykkyys RigiScan-laitteen mukaan), ja koehenkilöiden yleisvaste avanafiiliin oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna 20-40 minuutin aikajaksolla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin avanafiilin vaikutusta erektiohäiriöstä kärsivien miesten kykyyn tuottaa ja ylläpitää riittävää erektiota tyydyttävää sukupuolitoimintaa varten. Avanafiilia arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa kolmen kuukauden ajan erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä, erektiohäiriöistä kärsivillä tyypin 1 tai tyypin 2 diabetespotilailla sekä potilailla, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen. Avanafiilin vaikutuksen alkamista tutkittiin kahdella annoksella (100 ja 200 mg) neljännessä tutkimuksessa, jossa mitattiin potilaskohtaisesti tyydyttävään sukupuoliyhdyntään johtaneiden yritysten suhteellista osuutta. Yhteensä 1 774 potilasta sai avanafiilia, jota otettiin tarpeen mukaan 50 mg:n (yksi tutkimus), 100 mg:n ja 200 mg:n (neljä tutkimusta) annoksina. Potilaita kehoitettiin ottamaan yksi annos tutkimuslääkevalmistetta noin 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Neljännessä tutkimuksessa potilaita kannustettiin yrittämään sukupuoliyhdyntää noin 15 minuuttia lääkkeen otosta avanafiilin erektogeenisen vaikutuksen alkamisen arvioimiseksi. Lääkettä otettiin tarpeen mukaan 100 tai 200 mg.

Lisäksi osa potilaista osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, jossa 493 potilasta sai avanafiilia vähintään 6 kuukautta ja 153 potilasta vähintään 12 kuukautta. Potilaille määrättiin aluksi 100 mg:n avanafiiliannos, mutta he saivat pyytää tutkimuksen missä vaiheessa tahansa annoksen suurentamista 200 mg:aan tai pienentämistä 50 mg:aan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin kaikilla ensisijaisilla tehon mittareilla tilastollisesti merkitsevää parannusta kaikilla kolmella avanafiiliannoksella lumelääkkeeseen verrattuna. Erot säilyivät pitkäaikaisessa hoidossa (todettu tutkimuksissa, joihin osallistui erektiohäiriöistä yleisesti kärsiviä, erektiohäiriöistä kärsiviä diabeetikkoja ja miehiä, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, ja avoimessa jatkotutkimuksessa).

Erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 47 %, kun avanafiiliannos oli 50 mg, 58 % annoksella 100 mg ja 59 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 28 %.

Joko tyypin 1 tai tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien miesten onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 34 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 40 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 21 %.

Miesten, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 23 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 26 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 9 %.

Vaikutuksen alkamisaikaa mittaavassa tutkimuksessa avanafiili osoittautui tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi ensisijaisten tehoa mittaavien muuttujien suhteen (onnistuneiden vasteiden keskimääräinen osuus potilasta kohti annoksen oton jälkeen ajan funktiona Sexual Encounter Profile 3 -kyselyn (SEP3) perusteella) lumelääkkeeseen verrattuna. Onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä noin 15 minuutin kuluttua annoksen ottamisesta oli 24,71 % annoksella 100 mg ja 28,18 % annoksella 200 mg, kun taas vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 13,78 %.

Kaikissa avanafiilin avaintutkimuksissa onnistuneita yhdyntäyhtäyksiä oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien avanafiiliannosten jälkeen ja kaikissa tutkituissa annostelun jälkeisissä aikajaksoissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spedra-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa (lisätietoa pediatriasta potilaista on kohdassa 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Avanafiili imeytyy nopeasti suun kautta ottamisen jälkeen. T_{max} -arvo on keskimäärin 30–45 minuuttia. Se on farmakokinetiikaltaan annosriippuvainen suositellulla annosalueella. Avanafiili poistuu elimistöstä pääasiassa maksa-aineenvaihdunnan kautta (lähinnä CYP3A4). Tehokkaiden CYP3A4-estäjien (kuten ketokonatsolin ja ritonaviirin) samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut altistus avanafiilille plasmassa (ks. kohta 4.5). Avanafiilin terminaalinen puoliintumisaika on noin 6–17 tuntia.

Imeytyminen

Avanafiili imeytyy nopeasti. Suurin havaittu pitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–0,75 tuntia sen jälkeen, kun lääkettä on otettu suun kautta tyhjään mahaan. Kun avanafiilia otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä, imeytymisnopeus laskee siten, että T_{max} -arvon keskimääräinen viive oli 1,25 tuntia ja C_{max} -arvo laski keskimäärin 39 % (200 mg). Tällä ei ollut vaikutusta altistukseen (AUC). Avanafiilin C_{max} -arvojen pienten erojen kliinistä merkitystä pidetään hyvin pienenä.

Jakautuminen

Avanafiili sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Proteiineihin sitoutumiseen eivät vaikuta vaikuttavan aineen kokonaispitoisuus, ikä tai munuaisten ja maksan toiminta. Avanafiilin ei havaittu kertyvän plasmaan, kun sitä annettiin 200 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan. Avanafiilin pitoisuutta siemennesteessä mitattiin terveillä vapaaehtoisilla 45–90 minuuttia annostelun jälkeen, ja mittauksen perusteella alle 0,0002 % annetusta annoksesta voi esiintyä potilaan siemennesteessä.

Biotransformaatio

Avanafiili poistuu pääasiassa maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (pääreitti) ja CYP2C9 (sivureitti) kautta. Tärkeimmät kiertävät metaboliitit ovat M4 ja M16, ja M4:n pitoisuus plasmassa on noin 23 % lähtöaineesta ja M16:n noin 29 %. M4-metaboliitin fosfodiesteriinin valikoivuusprofiili vastaa avanafiilin profiilia, ja PDE5:n estoteho *in vitro* on 18 % avanafiilin estotehosta. Siten M4 vastaa noin 4 % farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta. M16-metaboliitti oli inaktiivinen PDE5:tä kohtaan.

Eliminaatio

Avanafiili metaboloituu ihmisessä laajasti. Kun avanafiili on otettu suun kautta, sitä erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 63 % suun kautta otetusta annoksesta) ja vähäisessä määrin virtsaan (noin 21 % suun kautta otetusta annoksesta).

Muut erityispotilasryhmät

Ikääntyneet miehet

Ikääntyneiden potilaiden (vähintään 65-vuotiaiden) altistus oli verrattavissa nuoriin potilaisiin (18–45-vuotiaisiin). Yli 70-vuotiaista on kuitenkin rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai hemodialyysihoitoa saavista potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavien altistus avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli verrattavissa niihin, joiden maksa toimi normaalisti.

Altistus oli 4 tuntia avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen pienempi koehenkilöillä, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus B), verrattuna niihin, joiden maksa toimi

normaalisti. Enimmäispitoisuus ja -altistus olivat vastaavia kuin tehokkaan 100 mg:n avanafiiliannoksen jälkeen havaitut koehenkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Rottien hedelmällisyyden ja alkion varhaiskehityksen tutkimuksessa ilmeni hedelmällisyyden ja siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä, poikkeavia kiimajaksoja ja poikkeavan siemennesteen osuuden nousua, kun annos oli 1000 mg/kg/vrk. Sama annos aiheutti myös parentaalista toksisuutta hoitoa saaneissa naaraissa ja uroksissa. Mitään vaikutusta hedelmällisyyteen tai spermaparametreihin ei havaittu, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk (urosrotilla 9 kertaa ihmisaltistus sitoutumattoman AUC-arvon perusteella, kun annos on 200 mg). Kiveksissä ei havaittu hoitoon liittyviä löydöksiä hiirillä tai rotilla, jotka saivat enintään 600 tai 1000 mg/kg/vrk 2 vuoden ajan, eikä kiveksissä havaittu löydöksiä koirilla, jotka saivat avanafiilia 9 kuukauden ajan, kun altistus oli 110 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (MRHD).

Tiineissä rotissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk eli noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos 60-kiloisella henkilöllä kehon pinta-alan perusteella (mg/m²) laskettuna. Emälle toksinen annos 1000 mg/kg/vrk (noin 49 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) laski sikiön painoa, mutta teratogeenisuutta ei todettu. Tiineissä kaneissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 240 mg/kg/vrk (noin 23 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna). Kanitutkimuksessa toksisuutta emälle havaittiin, kun annos oli 240 mg/kg/vrk.

Rottien syntymää edeltävän ja syntymän jälkeisen kehityksen tutkimuksessa poikasilla ilmeni pysyvää painonlaskua, kun annos oli 300 mg/kg/vrk tai suurempi (noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna), sekä viivästymistä sukupuolisessa kehityksessä, kun annos oli 600 mg/kg/vrk (noin 29 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Fumaarihappo
Hydroksipropyyliselluloosa
L-hydroksipropyyliselluloosa
Kalsiumkarbonaatti
Magnesiumstearaatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainoliuskooissa tai PVC/PVDC/alumiiniläpipainoliuskooissa rei'itetty yksikköannos pahvikotelossa, joka sisältää 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.6.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.4.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 100 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg avanafiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on uurrettu ”100”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoito.

Spedran vaikutus edellyttää sukupuolista kiihotusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisilla miehillä

Suosittelun annos on 100 mg. Annos otetaan tarvittaessa noin 15–30 minuuttia ennen seksuaalista aktiiviteettia (ks. kohta 5.1). Annosta voidaan lisätä enintään 200 mg:aan tai pienentää 50 mg:aan yksilöllisen tehon ja sietokyvyn mukaan. Suositeltu enimmäisannostelutiheys on kerran päivässä. Hoitovaste edellyttää sukupuolista kiihotusta.

Erityispopulasryhmät

Ikääntyneet miehet (≥ 65-vuotiaat)

Ikääntyneiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. 70-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2.) Teho oli heikompi potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min mutta < 80 ml/min) ja jotka osallistuivat vaiheen 3 tutkimuksiin, kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin

luokitus A tai B), hoito on aloitettava pienimmällä vaikuttavalla annoksella, ja annostusta on säädettävä sietokyvyn mukaan.

Käyttö diabetesta sairastavilla miehillä

Diabetespotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Spedra-valmistetta pediatristen potilaiden erektiohäiriöiden hoidossa.

Käyttö muita lääkevalmisteita käyttävillä potilailla

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Jos potilas saa samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien erytromysiini, amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili), avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg, ja annosten välissä on oltava vähintään 48 tuntia. (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta. Jos Spedra otetaan ruoan kanssa, vaikutus saattaa viivästyä verrattuna siihen, että lääke otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amylinitriittiä) (ks. kohta 4.5).

Tyyppin 5 fosfodiesteriäasin (PDE5) estäjien, mukaan lukien avanafiili, samanaikainen anto guanylaattisyklaasin stimulaattorin, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista, koska tämä voi mahdollisesti aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, lääkärin on huomioitava sukupuolitoiminnan mahdollisesti sydämelle aiheuttama riski ennen Spedran määräämistä.

Avanafiilin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on ollut sydäninfarkti, aivohalvaus tai hengenvaarallinen rytmihäiriö 6 kuukauden sisällä
- potilaalla on matala lepoverenpaine (< 90/50 mmHg) tai korkea verenpaine (> 170/100 mmHg)
- potilaalla on epästabili angina, rintakipu ja yhdynnän aikana tai kongestiivinen sydänsairaus, jonka NYHA-luokitus on vähintään 2.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Potilaat, jotka ovat menettäneet toisen silmän näkökyvyn non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) seurauksena riippumatta siitä, onko siihen liittynyt aiempi altistus PDE5-estäjille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on todettu perinnöllinen verkkokalvon rappeumasairaus.

Potilaat, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erektiohäiriö on diagnosoitava ja mahdolliset taustatekijät on selvitettävä esitietojen ja fyysikaalisen tutkimuksen avulla, ennen kuin lääkkeellistä hoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaarinen tila

Lääkärin on huomioitava ennen minkään erektiohäiriön hoidon aloittamista potilaan kardiovaskulaarinen tila, sillä seksuaaliseen aktiiviteettiin liittyvä tietynasteinen riski sydämelle (ks. kohta 4.3). Avanafiililla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka laskevat verenpainetta lievästi ja lyhytaikaisesti (ks. kohta 4.5) ja vahvistavat siten nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3). Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste, kuten aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi, voivat olla herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, PDE5-estäjät mukaan lukien.

Priapismi

Potilaita, joiden erektio kestää yli 4 tuntia (priapismi), on neuvottava hakeutumaan heti lääkäriin. Jos priapismia ei hoideta heti, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin heikkeneminen. Avanafiilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on peniksen anatominen epämuodostuma (kuten angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Näköongelmat

Näköhäiriöitä, mukaan lukien sentraalinen seroosi korioretinopatia, ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Potilasta on neuvottava, että äkillisten näköoireiden ilmaantuessa on lopetettava Spedran käyttö ja otettava heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Vaikutus verenvuotoon

Ihmisen verihituleilla tehty *in vitro* -kokeet viittaavat siihen, että PDE5-estäjillä ei ole itsessään vaikutusta verihituleiden aggregaatioon, mutta hoitoannosta suurempina pitoisuuksina ne tehostavat typpioksidia vapauttavan natriumnitroprussidin aggregaatiota estävää vaikutusta. Ihmisillä PDE5-estäjät eivät näytä vaikuttavan verenvuotoaikaan yksinään tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Turvallisuustietoja ei ole saatavilla avanafiilin annosta potilaille, joilla on verenvuototauti tai aktiivinen peptinen haava. Siksi avanafiilin anto tällaisille potilaille edellyttää aina huolellista hyöty-riskisuhteen arviointia.

Kuulon heikkeneminen tai äkillinen kuurous

Potilaita on neuvottava lopettamaan PDE5-estäjien käyttö, mukaan lukien avanafiili, ja hakeutumaan nopeasti lääkäriin, jos äkillistä kuulon heikkenemistä tai kuuroutumista ilmenee. Tällaisista tapauksista, joihin saattaa liittyä tinnitusta ja huimausta, on ilmoitettu ajallisesti liittyneen PDE5-estäjien ottamiseen. Ei ole mahdollista päätellä, liittyvätkö nämä tapaukset suoraan PDE5-estäjien käyttöön vai muihin tekijöihin.

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö

Alfasalpaajien ja avanafiilin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa oireilevaa hypotensiota joillakin potilailla additiivisten verisuonia laajentavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5). Seuraavat seikat on huomioitava:

- Potilaan alfasalpaajahoidon on oltava vakiintunut ennen Spedra-hoidon aloittamista. Potilailla, joilla ilmenee hemodynaamista epävakautta pelkällä alfasalpaajahoidolla, on suurentunut oireellisen hypotension riski, kun samanaikaisesti käytetään avanafiilia.

- Potilailla, joilla on vakiintunut alfasalpaajahoito, avanafiili on aloitettava pienimmällä, 50 mg:n annoksella.
- Jos potilas käyttää jo optimoitua Spedra-annosta, alfasalpaajahoito on aloitettava pienimmällä annoksella. Alfasalpaaja-annoksen asteittaiseen nostoon voi liittyä verenpaineen laskemista edelleen, kun potilas käyttää avanafiilia.
- Avanafiilin ja alfasalpaajien yhteiskäytön turvallisuuteen saattavat vaikuttaa muut tekijät, kuten pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus ja muut antihypertensiiviset lääkevalmisteet.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja tehokkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin tai ritonaviirin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikainen käyttö

Spedran ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaille on kerrottava, ettei Spedraa saa käyttää yhdessä tällaisten lääkkeiden kanssa.

Alkoholin samanaikainen käyttö

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä (ks. kohta 4.5). Potilaille on kerrottava, että avanafiilin ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension, huimauksen ja pyörtymisen todennäköisyyttä. Lääkärin on myös neuvottava, mitä potilaan pitää tehdä, jos posturaalisia hypotensiivisiä oireita ilmenee.

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu

Avanafiilia ei ole arvioitu potilailla, joiden erektiohäiriö johtuu selkäydinvammasta tai muusta neurologisesta sairaudesta, eikä potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset avanafiilin kanssa

Nitraatit

Avanafiilin on osoitettu lisäävän nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna terveillä henkilöillä. Tämän arvellaan johtuvan nitraattien ja avanafiilin yhteisvaikutuksista typpioksididi/cGMP-reittiin. Siksi avanafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amyylinitriittiä). Jos potilas on ottanut avanafiilia 12 tunnin sisällä ja nitraatin antoa pidetään lääketieteellisesti tarpeellisena hengenvaarallisessa tilanteessa, merkittävän ja mahdollisesti vaarallisen verenpaineen laskun todennäköisyys kasvaa. Tällaisessa tilanteessa nitraatteja saa antaa vain lääkärin huolellisessa valvonnassa, ja hemodynaamiikkaa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.3).

Systemistä verenpainetta alentavat lääkkeet

Koska avanafiili on verisuonia laajentava lääke, se saattaa laskea systeemistä verenpainetta. Jos Spedraa käytetään yhdessä toisen systeemistä verenpainetta laskevan lääkevalmisteiden kanssa, additiiviset vaikutukset voivat aiheuttaa oireellista hypotensiota (esim. huimaus, heikotus, pyörtyminen tai lähes pyörtyminen). Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt hypotensiota, joskin havaittiin satunnaisia huimaustapauksia (ks. kohta 4.8). Yksi pyörtymistapaus havaittiin lumeryhmässä ja yksi 100 mg:aa avanafiilia saavien ryhmässä avanafiilin vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste (esim. aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi) tai joilla verenpaineen autonominen säätely on vakavasti häiriintynyt, voivat olla erityisen herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, avanafiili mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

Alfasalpaajat

Hemodynaamista yhteisvaikutusta doksatsosiinin ja tamsulosiinin kanssa tutkittiin terveillä koehenkilöillä kaksi tutkimusjaksoa käsittävässä vaihtovuoroisessa koeasetelmassa. Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta doksatsosiinihoitoa saavilla systolisen

verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 2,5 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 6,0 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä seitsemällä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta tamsulosiinihoitoa saavilla systolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 3,6 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 3,1 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä viidellä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Muut verenpainelääkkeet kuin alfasalpaajat

Avanafiilin vaikutusta valikoitujen verenpainelääkkeiden (amlodipiini ja enalapriili) verenpainetta alentaviin vaikutuksiin arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa. Tulokset osoittivat, että kun potilaat saivat samanaikaisesti avanafiilia, makuulla mitatun verenpaineen lasku oli lumelääkkeeseen verrattuna keskimäärin 2/3 mmHg enalapriilin kanssa ja 1/-1 mmHg amlodipiinin kanssa. Vain enalapriilin ja avanafiilin samanaikaisessa käytössä makuulla mitatun diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku lähtötasosta oli tilastollisesti merkitsevä ja palautui lähtötasolle 4 tuntia avanafiiliannoksen jälkeen. Kummassakin kohortissa yhdellä tutkittavalla ilmeni verenpaineen laskua ilman hypotension oireita ja tilanne normalisoitui 1 tunnin kuluessa. Avanafiililla ei ollut vaikutusta amlodipiinin farmakokinetiikkaan, mutta amlodipiini lisäsi avanafiilin enimmäisaltistusta 28 % ja kokonaisaltistusta 60 % (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä. Vaihtovuoroisessa kolmikantaisessa kerta-annostutkimuksessa, jossa arvioitiin terveitä koehenkilöitä, diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli merkitsevästi suurempi avanafiilin ja alkoholin samanaikaisen nauttimisen jälkeen kuin pelkän avanafiilin (3,2 mmHg) tai pelkän alkoholin (5,0 mmHg) nauttimisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muut erektiohäiriöhoidot

Avanafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

Muiden aineiden vaikutus avanafiiliin

Avanafiili on CYP3A4-substraatti, ja se metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A4-entsyymiä estävät lääkevalmisteet saattavat lisätä avanafiilialtistusta (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-estäjät

Ketokonatsoli (400 mg päivässä), joka on selektiivinen ja erittäin voimakas CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon kolminkertaiseksi ja altistuksen (AUC) 14-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Ritonaviiri (600 mg kahdesti päivässä), joka on erittäin voimakas CYP3A4-estäjä ja estää myös CYP2C9-entsyymiä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 13-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Muilla voimakkailta CYP3A4-estäjillä (esim. itrakonatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, sakinaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, atatsanaviiri ja telitromysiini) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Erytromysiini (500 mg kahdesti päivässä), joka on keskivahva CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 3-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 8 tuntiin. Muilla keskivahvoilla CYP3A4-estäjillä (kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg 48 tunnin kuluessa, kun potilas käyttää samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (ks. kohta 4.2).

Vaikka nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, muut CYP3A4-estäjät, kuten greippimehu, lisäävät todennäköisesti avanafiilialtistusta. Potilaita on neuvottava välttämään greippimehun juomista 24 tuntia ennen avanafiilin ottamista.

CYP3A4-substraatti

Amlodipiini (5 mg päivässä) nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvoa noin 28 % ja AUC-arvoa noin 60 %. Näitä altistusmuutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Avanafiilin kerta-annos ei vaikuttanut lainkaan amlodipiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Vaikka avanafiilin ja rivaroksabaanin sekä apiksabaanin (molemmat CYP3A4-substraatteja) nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.

Sytokromi P450 -induktorit

CYP-induktorien ja varsinkin CYP3A4-induktorien (kuten bosentaani, karbamatsipiini, efavirentsi, fenobarbitaali ja rifampisiini) vaikutusta avanafiilin farmakokinetiikkaan tai tehoon ei ole arvioitu. Avanafiilin ja CYP-induktorin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä se voi heikentää avanafiilin tehoa.

Avanafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450:n esto

In vitro -tutkimuksissa ihmisen maksan mikrosomeissa avanafiilin lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus CYP1A1/2:n, 2A6:n, 2B6:n ja 2E1:n osalta oli erittäin pieni. Lisäksi avanafiilin metaboliitit (M4, M16 ja M27) estivät minimaalisesti CYP-entsyymejä 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Näiden tietojen perusteella avanafiililla ei odoteta olevan merkittävää vaikutusta muihin lääkevalmisteisiin, jotka metaboloituvat näiden entsyymien kautta.

Koska *in vitro* -tiedoista havaittiin mahdollisia yhteisvaikutuksia avanafiilin ja CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4 välillä, kliinisissä lisätutkimuksissa, joissa käytettiin omepratsolia, rosiglitatsonia ja desipramiinia, ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9 ja 2D6 kanssa.

Sytokromi P450:n induktio

Avanafiilin mahdollista CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n induktiota arvioitiin ihmisen primaarihepatosyyteissa *in vitro*. Induktiota ei havaittu kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Transportterit

In vitro -tulosten mukaan on pieni mahdollisuus, että avanafiili toimii P-gp:n substraattina ja P-gp:n estäjänä digoksiinin ollessa substraatti, kun pitoisuudet ovat alempia kuin laskettu pitoisuus suolessa. Avanafiilin potentiaalista vaikutusta muiden P-gp-välitteisten lääkevalmisteiden kuljetukseen ei tunneta.

In vitro -tietojen perusteella avanafiili saattaa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla olla BCRP:n estäjä. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla avanafiili ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP -transporttereiden estäjä.

Avanafiilin vaikutusta muihin transporttereihin ei tunneta.

Riosiguaatti

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin tehostunutta systeemisen verenpaineen laskua, kun PDE5-estäjiä annettiin yhdessä riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu tehostavan PDE5-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhdistelmällä ei ollut näyttöä suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta tutkitulla väestöllä. Riosiguaatin samanaikainen käyttö yhdessä PDE5-estäjien, mukaan lukien avanafiili, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

Avanafiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia, jotka liittyivät raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Avanafiilin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai morfologiassa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia ja lievistä erektiohäiriöistä kärsiviä miehiä, avanafiilin käyttöön 100 mg:n annoksella suun kautta kerran vuorokaudessa 26 viikon ajan ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spedralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska huimausta ja näkökyvyn muutoksia ilmoitettiin avanafiilia koskevissa kliinisissä kokeissa, potilaiden on seurattava Spedran aiheuttamia reaktioita ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Spedran turvallisuusprofiili perustuu 2,566 koehenkilöön, jotka altistuiivat avanafiilille kliinisen kehitysohjelman aikana. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, lehdusoireet, nenän ja sivuonteloiden tukkoisuus sekä selkäkipu. Yleisesti ottaen haittavaikutukset ja reaktiot olivat yleisempiä niillä avanafiilihoitoa saaneilla, joiden painoindeksi oli alle 25 (normaali painoindeksi).

Pitkäaikaisessa kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus laski, kun altistus piteni.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on luettelo lumekontrolloiduissa kliinisissä kokeissa havaituista haittavaikutuksista luokiteltuna MedDRAn yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			Influenssa Nasofaryngiitti
Immuunijärjestelmä			Kausiallergia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Kihti
Psykkiset häiriöt			Unettomuus Ennenaikainen siemensyöksy Epäasialliset tunteet

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus Uneliaisuus Sinuspäänsärky	Psykomotorinen hyperaktiivisuus
Silmät		Näön sumentuminen	
Sydän		Sydämentykytys	Angina pectoris Takykardia
Verisuonisto	Lehahdusoireet	Kuumat aallot	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Sivuonteloiden tukkoisuus Rasitushengenahdistus	Voimakas nuha Ylähengitysteiden tukkoisuus Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia Pahoinvointi Oksentelu Mahavaivat	Suun kuivuminen Mahatulehdus Alavatsakivut Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Lihaskireys	Kylkikipu Lihaskipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat			Siittimen häiriöt Spontaani peniserektio Sukupuolielinten kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Voimattomuus Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus Perifeerinen turvotus
Tutkimukset		Maksaentsyymien nousu Epänormaali sydänsähkökäyrä Sykkeen nousu	Kohonnut verenpaine Verivirtsaisuus Sydämen sivuäännet Prostata spesifisen antigeenin nousu Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Ruumiinlämmön nousu

Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista, joita on havaittu muiden PDE5-estäjien yhteydessä
Pieni määrä ilmoituksia non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä optikusneuropatiasta (NAION) ja äkillisestä kuulon heikkenemisestä on tehty markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana (ks. kohta 4.4).

Pieni määrä priapismitapauksia on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana.

Pienelle määrälle tapauksia on ilmoitettu verivirtsaisuutta, siemennesteen verisyyttä ja verenvuotoa siittimestä markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen.

Hypotensiosta on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen muihin PDE5-estäjiin liittyen, ja huimausta, joka on yleinen alentuneen verenpaineen aiheuttama oire, on ilmoitettu avanafiilin kliinisissä kokeissa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu jopa 800 mg:n kerta-annos, ja potilaille on annettu toistuvia enintään 300 mg:n päiväannoksia. Haittavaikutukset olivat samoja kuin pienemmillä annoksilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vakavuus kasvoivat.

Yliannostustapauksissa annetaan tavanomaista tukevaa hoitoa tarvittaessa. Munuaisdialyysin ei oleteta nopeuttavan poistumista, sillä avanafiili sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä poistu virtsan kautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Urologiset; Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet.
ATC-koodi: G04BE10.

Vaikutusmekanismi

Avanafiili on erittäin selektiivinen ja tehokas syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-spesifisen tyypin 5 fosfodiesteriinin (PDE5) palautuva estäjä. Kun sukupuolinen kiihotus aiheuttaa typpioksidin paikallista vapautumista, avanafiilin PDE5:tä estävä vaikutus lisää cGMP:n pitoisuutta siittimen paisumisessa. Tällöin sileä lihaskudos rentoutuu ja verta virtaa siittinkudoksiin tuottaen erektion. Avanafiililla ei ole mitään vaikutusta ilman sukupuolista kiihotusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että avanafiili on hyvin selektiivinen PDE5:n suhteen. Sillä on voimakkaampi vaikutus PDE5:een kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriineihin (> 100-kertainen/PDE6; > 1 000-kertainen / PDE4, PDE8 ja PDE10; > 5 000-kertainen / PDE2 ja PDE7; > 10 000-kertainen / PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11). Avanafiililla on PDE5:een yli sata kertaa suurempi vaikutus kuin PDE6:een, jota on verkkokalvossa ja joka vastaa fototransduktiosta. Noin 20 000-kertainen selektiivisyys PDE5:lle verrattuna PDE3:een, joka on sydämessä ja verisuonissa oleva entsyymi, on tärkeää, sillä PDE3 osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden hallintaan.

Siittimen pletysmografiatutkimuksessa (RigiScan) 200 mg:aa avanafiilia tuotti joillakin miehillä jopa jo 20 minuuttia annostelun jälkeen erektion, jota pidetään riittävänä penetraatioon (60 %:n jäykkyys RigiScan-laitteen mukaan), ja koehenkilöiden yleisvaste avanafiiliin oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna 20-40 minuutin aikajaksolla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin avanafiilin vaikutusta erektiohäiriöstä kärsivien miesten kykyyn tuottaa ja ylläpitää riittävää erektiota tyydyttävää sukupuolitoimintaa varten. Avanafiilia arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa kolmen kuukauden ajan erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä, erektiohäiriöistä kärsivillä tyypin 1 tai tyypin 2 diabetespotilailla sekä potilailla, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen. Avanafiilin vaikutuksen alkamista tutkittiin kahdella annoksella (100 ja 200 mg) neljännessä tutkimuksessa, jossa mitattiin potilaskohtaisesti tyydyttävään sukupuoliyhdyntään johtaneiden yritysten suhteellista osuutta. Yhteensä 1 774 potilasta sai avanafiilia, jota otettiin tarpeen mukaan 50 mg:n (yksi tutkimus), 100 mg:n ja 200 mg:n (neljä tutkimusta) annoksina. Potilaita kehoitettiin ottamaan yksi annos tutkimuslääkevalmistetta noin 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Neljännessä tutkimuksessa potilaita kannustettiin yrittämään sukupuoliyhdyntää noin 15 minuuttia lääkkeen otosta avanafiilin erektogeenisen vaikutuksen alkamisen arvioimiseksi. Lääkettä otettiin tarpeen mukaan 100 tai 200 mg.

Lisäksi osa potilaista osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, jossa 493 potilasta sai avanafiilia vähintään 6 kuukautta ja 153 potilasta vähintään 12 kuukautta. Potilaille määrättiin aluksi 100 mg:n avanafiiliannos, mutta he saivat pyytää tutkimuksen missä vaiheessa tahansa annoksen suurentamista 200 mg:aan tai pienentämistä 50 mg:aan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin kaikilla ensisijaisilla tehon mittareilla tilastollisesti merkitsevää parannusta kaikilla kolmella avanafiiliannoksella lumelääkkeeseen verrattuna. Erot säilyivät pitkäaikaisessa hoidossa. (todettu tutkimuksissa, joihin osallistui erektiohäiriöistä yleisesti kärsiviä, erektiohäiriöistä kärsiviä diabeetikkoja ja miehiä, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, ja avoimessa jatkotutkimuksessa).

Erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 47 %, kun avanafiiliannos oli 50 mg, 58 % annoksella 100 mg ja 59 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 28 %.

Joko tyypin 1 tai tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien miesten onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 34 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 40 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 21 %.

Miesten, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 23 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 26 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 9 %.

Vaikutuksen alkamisaikaa mittaavassa tutkimuksessa avanafiili osoittautui tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi ensisijaisten tehoa mittaavien muuttujien suhteen (onnistuneiden vasteiden keskimääräinen osuus potilasta kohti annoksen oton jälkeen ajan funktiona Sexual Encounter Profile 3 -kyselyn (SEP3) perusteella) lumelääkkeeseen verrattuna. Onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä noin 15 minuutin kuluttua annoksen ottamisesta oli 24,71 % annoksella 100 mg ja 28,18 % annoksella 200 mg, kun taas vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 13,78 %.

Kaikissa avanafiilin avaintutkimuksissa onnistuneita yhdyntäyhtäyksiä oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien avanafiiliannosten jälkeen ja kaikissa tutkituissa annostelun jälkeisissä aikajaksoissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spedra-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa (lisätietoa pediatriasta potilaista on kohdassa 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Avanafiili imeytyy nopeasti suun kautta ottamisen jälkeen. T_{max} -arvo on keskimäärin 30–45 minuuttia. Se on farmakokinetiikaltaan annosriippuvainen suositellulla annosalueella. Avanafiili poistuu elimistöstä pääasiassa maksa-aineenvaihdunnan kautta (lähinnä CYP3A4). Tehokkaiden CYP3A4-estäjien (kuten ketokonatsolin ja ritonaviirin) samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut altistus avanafiilille plasmassa (ks. kohta 4.5). Avanafiilin terminaalinen puoliintumisaika on noin 6–17 tuntia.

Imeytyminen

Avanafiili imeytyy nopeasti. Suurin havaittu pitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–0,75 tuntia sen jälkeen, kun lääke on otettu suun kautta tyhjään mahaan. Kun avanafiilia otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä, imeytymisnopeus laskee siten, että T_{max} -arvon keskimääräinen viive oli 1,25 tuntia ja C_{max} -arvo laski keskimäärin 39 % (200 mg). Tällä ei ollut vaikutusta altistukseen (AUC). Avanafiilin C_{max} -arvojen pienten erojen kliinistä merkitystä pidetään hyvin pienenä.

Jakautuminen

Avanafiili sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Proteiineihin sitoutumiseen eivät vaikuta vaikuttavan aineen kokonaispitoisuus, ikä tai munuaisten ja maksan toiminta. Avanafiilin ei havaittu kertyvän plasmassa, kun sitä annettiin 200 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan. Avanafiilin pitoisuutta siemennesteessä mitattiin terveillä vapaaehtoisilla 45–90 minuuttia annostelun jälkeen, ja mittauksen perusteella alle 0,0002 % annetusta annoksesta voi esiintyä potilaan siemennesteessä.

Biotransformaatio

Avanafiili poistuu pääasiassa maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (pääreitti) ja CYP2C9 (sivureitti) kautta. Tärkeimmät kiertävät metaboliitit ovat M4 ja M16, ja M4:n pitoisuus plasmassa on noin 23 % lähtöaineesta ja M16:n noin 29 %. M4-metaboliitin fosfodiesteriinin valikoivuusprofiili vastaa avanafiilin profiilia, ja PDE5:n estoteho *in vitro* on 18 % avanafiilin estotehosta. Siten M4 vastaa noin 4 % farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta. M16-metaboliitti oli inaktiivinen PDE5:tä kohtaan.

Eliminaatio

Avanafiili metaboloituu ihmisessä laajasti. Kun avanafiili on otettu suun kautta, sitä erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 63 % suun kautta otetusta annoksesta) ja vähäisessä määrin virtsaan (noin 21 % suun kautta otetusta annoksesta).

Muut erityispotilasryhmät

Ikääntyneet miehet

Ikääntyneiden potilaiden (vähintään 65-vuotiaiden) altistus oli verrattavissa nuoriin potilaisiin (18–45-vuotiaisiin). Yli 70-vuotiaista on kuitenkin rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai hemodialyysihoitoa saavista potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavien altistus avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli verrattavissa niihin, joiden maksa toimi normaalisti.

Altistus oli 4 tuntia avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen pienempi koehenkilöillä, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus B), verrattuna niihin, joiden maksa toimi

normaalisti. Enimmäispitoisuus ja -altistus olivat vastaavia kuin tehokkaan 100 mg:n avanafiiliannoksen jälkeen havaitut koehenkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Rottien hedelmällisyyden ja alkion varhaiskehityksen tutkimuksessa ilmeni hedelmällisyyden ja siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä, poikkeavia kiimajaksoja ja poikkeavan siemennesteen osuuden nousua, kun annos oli 1000 mg/kg/vrk. Sama annos aiheutti myös parentaalista toksisuutta hoitoa saaneissa naaraissa ja uroksissa. Mitään vaikutusta hedelmällisyyteen tai spermaparametreihin ei havaittu, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk (urosrotilla 9 kertaa ihmisaltistus sitoutumattoman AUC-arvon perusteella, kun annos on 200 mg). Kiveksissä ei havaittu hoitoon liittyviä löydöksiä hiirillä tai rotilla, jotka saivat enintään 600 tai 1000 mg/kg/vrk 2 vuoden ajan, eikä kiveksissä havaittu löydöksiä koirilla, jotka saivat avanafiilia 9 kuukauden ajan, kun altistus oli 110 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (MRHD).

Tiineissä rotissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk eli noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos 60-kiloisella henkilöllä kehon pinta-alan perusteella (mg/m²) laskettuna. Emälle toksinen annos 1000 mg/kg/vrk (noin 49 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) laski sikiön painoa, mutta teratogeenisuutta ei todettu. Tiineissä kaneissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 240 mg/kg/vrk (noin 23 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna). Kanitutkimuksessa toksisuutta emälle havaittiin, kun annos oli 240 mg/kg/vrk.

Rottien syntymää edeltävän ja syntymän jälkeisen kehityksen tutkimuksessa poikasilla ilmeni pysyvää painonlaskua, kun annos oli 300 mg/kg/vrk tai suurempi (noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna), sekä viivästymistä sukupuolisessa kehityksessä, kun annos oli 600 mg/kg/vrk (noin 29 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Fumaarihappo
Hydroksipropyyliselluloosa
L-hydroksipropyyliselluloosa
Kalsiumkarbonaatti
Magnesiumstearaatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainoliusköissa tai PVC/PVDC/alumiiniläpipainoliusköissa rei'itetty yksikköannos pahvikotelossa, joka sisältää 2x1, 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.6.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.4.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 200 mg avanafiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on uurrettu ”200”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriöiden hoito.

Spedran vaikutus edellyttää sukupuolista kiihotusta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisilla miehillä

Suosittelun annos on 200 mg. Annos otetaan tarvittaessa noin 15–30 minuuttia ennen seksuaalista aktiiviteettia (ks. kohta 5.1). Annosta voidaan lisätä enintään 200 mg:aan tai pienentää 50 mg:aan yksilöllisen tehon ja sietokyvyn mukaan. Suositeltu enimmäisannostelutiheys on kerran päivässä. Hoitovaste edellyttää sukupuolista kiihotusta.

Erityispopulasryhmät

Ikääntyneet miehet (≥ 65-vuotiaat)

Ikääntyneiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. 70-vuotiaiden ja sitä vanhempien hoidosta on rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2.) Teho oli heikompi potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min mutta < 80 ml/min) ja jotka osallistuivat vaiheen 3 tutkimuksiin, kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Spedran käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin

luokitus A tai B), hoito on aloitettava pienimmällä vaikuttavalla annoksella, ja annostusta on säädettävä sietokyvyn mukaan.

Käyttö diabetesta sairastavilla miehillä

Diabetespotilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Spedra-valmistetta pediatristen potilaiden erektiohäiriöiden hoidossa.

Käyttö muita lääkevalmisteita käyttävillä potilailla

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5).

Jos potilas saa samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien erytromysiini, amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili), avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg, ja annosten välissä on oltava vähintään 48 tuntia. (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta. Jos Spedra otetaan ruoan kanssa, vaikutus saattaa viivästyä verrattuna siihen, että lääke otetaan tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amylinitriittiä) (ks. kohta 4.5).

Tyyppin 5 fosfodiesteriäasin (PDE5) estäjien, mukaan lukien avanafiili, samanaikainen anto guanylaattisyklaasin stimulaattorin, kuten riosiguaatin, kanssa on vasta-aiheista, koska tämä voi mahdollisesti aiheuttaa symptomaattista hypotensiota (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on sydän- ja verisuonitauti, lääkärin on huomioitava sukupuolitoiminnan mahdollisesti sydämelle aiheuttama riski ennen Spedran määräämistä.

Avanafiilin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- potilaalla on ollut sydäninfarkti, aivohalvaus tai hengenvaarallinen rytmihäiriö 6 kuukauden sisällä
- potilaalla on matala lepoverenpaine (< 90/50 mmHg) tai korkea verenpaine (> 170/100 mmHg)
- potilaalla on epästabili angina, rintakipu ja yhdynnän aikana tai kongestiivinen sydänsairaus, jonka NYHA-luokitus on vähintään 2.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus C).

Potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Potilaat, jotka ovat menettäneet toisen silmän näkökyvyn non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) seurauksena riippumatta siitä, onko siihen liittynyt aiempi altistus PDE5-estäjille (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on todettu perinnöllinen verkkokalvon rappeumasairaus.

Potilaat, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4-estäjiä (mukaan lukien ketokonatsoli, ritonaviiri, atatsanaviiri, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, nefatsodoni, nelfinaviiri, sakinaviiri ja telitromysiini) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erektiohäiriö on diagnosoitava ja mahdolliset taustatekijät on selvitettävä esitetöjen ja fyysikaalisen tutkimuksen avulla, ennen kuin lääkkeellistä hoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaarinen tila

Lääkärin on huomioitava ennen minkään erektiohäiriön hoidon aloittamista potilaan kardiovaskulaarinen tila, sillä seksuaaliseen aktiiviteettiin liittyvä tietynasteinen riski sydämelle (ks. kohta 4.3). Avanafiililla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka laskevat verenpainetta lievästi ja lyhytaikaisesti (ks. kohta 4.5) ja vahvistavat siten nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.3). Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste, kuten aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi, voivat olla herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, PDE5-estäjät mukaan lukien.

Priapismi

Potilaita, joiden erektio kestää yli 4 tuntia (priapismi), on neuvottava hakeutumaan heti lääkäriin. Jos priapismia ei hoideta heti, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin heikkeneminen. Avanafiilin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on peniksen anatominen epämuodostuma (kuten angulaatio, paisuvauskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multipple myelooma tai leukemia).

Näköongelmat

Näköhäiriöitä, mukaan lukien sentraalinen seroosi korioretinopatia, ja non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) on ilmoitettu PDE5-estäjien käytön yhteydessä. Potilasta on neuvottava, että äkillisten näköoireiden ilmaantuessa on lopetettava Spedran käyttö ja otettava heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Vaikutus verenvuotoon

Ihmisen verihituleilla tehty *in vitro* -kokeet viittaavat siihen, että PDE5-estäjillä ei ole itsessään vaikutusta verihituleiden aggregaatioon, mutta hoitoannosta suurempina pitoisuuksina ne tehostavat typpioksidia vapauttavan natriumnitroprussidin aggregaatiota estävää vaikutusta. Ihmisillä PDE5-estäjät eivät näytä vaikuttavan verenvuotoaikaan yksinään tai yhdessä asetyylisalisyylihapon kanssa.

Turvallisuustietoja ei ole saatavilla avanafiilin annosta potilaille, joilla on verenvuototauti tai aktiivinen peptinen haava. Siksi avanafiilin anto tällaisille potilaille edellyttää aina huolellista hyöty-riskisuhteen arviointia.

Kuulon heikkeneminen tai äkillinen kuurous

Potilaita on neuvottava lopettamaan PDE5-estäjien käyttö, mukaan lukien avanafiili, ja hakeutumaan nopeasti lääkäriin, jos äkillistä kuulon heikkenemistä tai kuuroutumista ilmenee. Tällaisista tapauksista, joihin saattaa liittyä tinnitusta ja huimausta, on ilmoitettu ajallisesti liittyneen PDE5-estäjien ottamiseen. Ei ole mahdollista päätellä, liittyvätkö nämä tapaukset suoraan PDE5-estäjien käyttöön vai muihin tekijöihin.

Alfasalpaajien samanaikainen käyttö

Alfasalpaajien ja avanafiilin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa oireilevaa hypotensiota joillakin potilailla additiivisten verisuonia laajentavien vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5). Seuraavat seikat on huomioitava:

- Potilaan alfasalpaajahoidon on oltava vakiintunut ennen Spedra-hoidon aloittamista. Potilailla, joilla ilmenee hemodynaamista epävakautta pelkällä alfasalpaajahoidolla, on suurentunut oireellisen hypotension riski, kun samanaikaisesti käytetään avanafiilia.

- Potilailla, joilla on vakiintunut alfasalpaajahoito, avanafiili on aloitettava pienimmällä, 50 mg:n annoksella.
- Jos potilas käyttää jo optimoitua Spedra-annosta, alfasalpaajahoito on aloitettava pienimmällä annoksella. Alfasalpaaja-annoksen asteittaiseen nostoon voi liittyä verenpaineen laskemista edelleen, kun potilas käyttää avanafiilia.
- Avanafiilin ja alfasalpaajien yhteiskäytön turvallisuuteen saattavat vaikuttaa muut tekijät, kuten pienentynyt suonensisäinen nestetilavuus ja muut antihypertensiiviset lääkevalmisteet.

CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö

Avanafiilin ja tehokkaiden CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin tai ritonaviirin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.5).

Muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikainen käyttö

Spedran ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaille on kerrottava, ettei Spedraa saa käyttää yhdessä tällaisten lääkkeiden kanssa.

Alkoholin samanaikainen käyttö

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä (ks. kohta 4.5). Potilaille on kerrottava, että avanafiilin ja alkoholin samanaikainen käyttö voi lisätä hypotension, huimauksen ja pyörtymisen todennäköisyyttä. Lääkärin on myös neuvottava, mitä potilaan pitää tehdä, jos posturaalisia hypotensiivisiä oireita ilmenee.

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu

Avanafiilia ei ole arvioitu potilailla, joiden erektiohäiriö johtuu selkäydinvammasta tai muusta neurologisesta sairaudesta, eikä potilailla, joilla on vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset farmakodynaamiset yhteisvaikutukset avanafiilin kanssa

Nitraatit

Avanafiilin on osoitettu lisäävän nitraattien verenpainetta alentavaa vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna terveillä henkilöillä. Tämän arvellaan johtuvan nitraattien ja avanafiilin yhteisvaikutuksista typpioksidicGMP-reittiin. Siksi avanafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät mitä tahansa orgaanista nitraattia tai typpioksidia vapauttavaa ainetta (kuten amyylinitriittiä). Jos potilas on ottanut avanafiilia 12 tunnin sisällä ja nitraatin antoa pidetään lääketieteellisesti tarpeellisena hengenvaarallisessa tilanteessa, merkittävän ja mahdollisesti vaarallisen verenpaineen laskun todennäköisyys kasvaa. Tällaisessa tilanteessa nitraatteja saa antaa vain lääkärin huolellisessa valvonnassa, ja hemodynaamiikkaa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.3).

Systemistä verenpainetta alentavat lääkkeet

Koska avanafiili on verisuonia laajentava lääke, se saattaa laskea systeemistä verenpainetta. Jos Spedraa käytetään yhdessä toisen systeemistä verenpainetta laskevan lääkevalmisteen kanssa, additiiviset vaikutukset voivat aiheuttaa oireellista hypotensiota (esim. huimaus, heikotus, pyörtyminen tai lähes pyörtyminen). Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ei ilmennyt hypotensiota, joskin havaittiin satunnaisia huimaustapauksia (ks. kohta 4.8). Yksi pyörtymistapaus havaittiin lumeryhmässä ja yksi 100 mg:aa avanafiilia saavien ryhmässä avanafiilin vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa.

Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste (esim. aortan ahtauma tai idiopaattinen hypertrofinen subaortaalinen stenoosi) tai joilla verenpaineen autonominen säätely on vakavasti häiriintynyt, voivat olla erityisen herkkiä verisuonia laajentavien lääkkeiden vaikutukselle, avanafiili mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

Alfasalpaajat

Hemodynaamista yhteisvaikutusta doksatsosiinin ja tamsulosiinin kanssa tutkittiin terveillä koehenkilöillä kaksi tutkimusjaksoa käsittävässä vaihtovuoroisessa koeasetelmassa. Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta doksatsosiinihoitoa saavilla systolisen

verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 2,5 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 6,0 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä seitsemällä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Kun lumelääkkeen vaikutus vähennetään, vakiintunutta tamsulosiinihoitoa saavilla systolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli avanafiiliannoksen jälkeen 3,6 mmHg seisoma-asennossa mitattuna ja 3,1 mmHg makuulla mitattuna. Yhteensä viidellä tutkittavalla 24:stä ilmeni avanafiilin annostelun jälkeen laskua lähtötilanteesta tai arvoja, joilla saattaa olla kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.4).

Muut verenpainelääkkeet kuin alfasalpaajat

Avanafiilin vaikutusta valikoitujen verenpainelääkkeiden (amlodipiini ja enalapriili) verenpainetta alentaviin vaikutuksiin arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa. Tulokset osoittivat, että kun potilaat saivat samanaikaisesti avanafiilia, makuulla mitatun verenpaineen lasku oli lumelääkkeeseen verrattuna keskimäärin 2/3 mmHg enalapriilin kanssa ja 1/-1 mmHg amlodipiinin kanssa. Vain enalapriilin ja avanafiilin samanaikaisessa käytössä makuulla mitatun diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku lähtötasolta oli tilastollisesti merkitsevä ja palautui lähtötasolle 4 tuntia avanafiiliannoksen jälkeen. Kummassakin kohortissa yhdellä tutkittavalla ilmeni verenpaineen laskua ilman hypotension oireita ja tilanne normalisoitui 1 tunnin kuluessa. Avanafiililla ei ollut vaikutusta amlodipiinin farmakokinetiikkaan, mutta amlodipiini lisäsi avanafiilin enimmäisaltistusta 28 % ja kokonaisaltistusta 60 % (ks. kohta 4.4).

Alkoholi

Alkoholin nauttiminen yhdessä avanafiilin kanssa saattaa lisätä oireellisen hypotension riskiä. Vaihtovuoroisessa kolmikantaisessa kerta-annostutkimuksessa, jossa arvioitiin terveitä koehenkilöitä, diastolisen verenpaineen keskimääräinen enimmäislasku oli merkitsevästi suurempi avanafiilin ja alkoholin samanaikaisen nauttimisen jälkeen kuin pelkän avanafiilin (3,2 mmHg) tai pelkän alkoholin (5,0 mmHg) nauttimisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muut erektiohäiriöhoidot

Avanafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen yhdistelmien turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4).

Muiden aineiden vaikutus avanafiiliin

Avanafiili on CYP3A4-substraatti, ja se metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä. Tutkimukset ovat osoittaneet, että CYP3A4-entsyymiä estävät lääkevalmisteet saattavat lisätä avanafiilialtistusta (ks. kohta 4.2).

CYP3A4-estäjät

Ketokonatsoli (400 mg päivässä), joka on selektiivinen ja erittäin voimakas CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon kolminkertaiseksi ja altistuksen (AUC) 14-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Ritonaviiri (600 mg kahdesti päivässä), joka on erittäin voimakas CYP3A4-estäjä ja estää myös CYP2C9-entsyymiä, nosti avanafiilin 50 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 13-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 9 tuntiin. Muilla voimakkailta CYP3A4-estäjillä (esim. itraconatsoli, vorikonatsoli, klaritromysiini, nefatsodoni, sakinaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, atatsanaviiri ja telitromysiini) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin ja voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 4.4).

Erytromysiini (500 mg kahdesti päivässä), joka on keskivahva CYP3A4-estäjä, nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvon noin kaksinkertaiseksi ja AUC-arvon 3-kertaiseksi sekä pidensi avanafiilin puoliintumisaikaa noin 8 tuntiin. Muilla keskivahvoilla CYP3A4-estäjillä (kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili) on oletettavasti samanlainen vaikutus. Siksi avanafiilin suositeltu enimmäisannos ei saa olla yli 100 mg 48 tunnin kuluessa, kun potilas käyttää samanaikaisesti keskivahvoja CYP3A4-estäjiä (ks. kohta 4.2).

Vaikka nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, muut CYP3A4-estäjät, kuten greippimehu, lisäävät todennäköisesti avanafiilialtistusta. Potilaita on neuvottava välttämään greippimehun juomista 24 tuntia ennen avanafiilin ottamista.

CYP3A4-substraatti

Amlodipiini (5 mg päivässä) nosti avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen C_{max} -arvoa noin 28 % ja AUC-arvoa noin 60 %. Näitä altistusmuutoksia ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Avanafiilin kerta-annos ei vaikuttanut lainkaan amlodipiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Vaikka avanafiilin ja rivaroksabaanin sekä apiksabaanin (molemmat CYP3A4-substraatteja) nimenomaisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, yhteisvaikutusta ei ole odotettavissa.

Sytokromi P450 -induktorit

CYP-induktorien ja varsinkin CYP3A4-induktorien (kuten bosentaani, karbamatsepiini, efavirentsi, fenobarbitaali ja rifampisiini) vaikutusta avanafiilin farmakokinetiikkaan tai tehoon ei ole arvioitu. Avanafiilin ja CYP-induktorin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä se voi heikentää avanafiilin tehoa.

Avanafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sytokromi P450:n esto

In vitro -tutkimuksissa ihmisen maksan mikrosomeissa avanafiilin lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus CYP1A1/2:n, 2A6:n, 2B6:n ja 2E1:n osalta oli erittäin pieni. Lisäksi avanafiilin metaboliitit (M4, M16 ja M27) estivät minimaalisesti CYP-entsyymejä 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Näiden tietojen perusteella avanafiililla ei odoteta olevan merkittävää vaikutusta muihin lääkevalmisteisiin, jotka metaboloituvat näiden entsyymien kautta.

Koska *in vitro* -tiedoista havaittiin mahdollisia yhteisvaikutuksia avanafiilin ja CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4 välillä, kliinisissä lisätutkimuksissa, joissa käytettiin omepratsolia, rosiglitatsonia ja desipramiinia, ei havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien 2C19, 2C8/9 ja 2D6 kanssa.

Sytokromi P450:n induktio

Avanafiilin mahdollista CYP1A2:n, CYP2B6:n ja CYP3A4:n induktiota arvioitiin ihmisen primaarihepatosyyteissa *in vitro*. Induktiota ei havaittu kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla.

Transportterit

In vitro -tulosten mukaan on pieni mahdollisuus, että avanafiili toimii P-gp:n substraattina ja P-gp:n estäjänä digoksiinin ollessa substraatti, kun pitoisuudet ovat alempia kuin laskettu pitoisuus suolessa. Avanafiilin potentiaalista vaikutusta muiden P-gp-välitteisten lääkevalmisteiden kuljetukseen ei tunneta.

In vitro -tietojen perusteella avanafiili saattaa kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla olla BCRP:n estäjä. Kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla avanafiili ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP -transporttereiden estäjä.

Avanafiilin vaikutusta muihin transporttereihin ei tunneta.

Riosiguaatti

Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin tehostunutta systeemisen verenpaineen laskua, kun PDE5-estäjiä annettiin yhdessä riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu tehostavan PDE5-estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhdistelmällä ei ollut näyttöä suotuisasta kliinisestä vaikutuksesta tutkitulla väestöllä. Riosiguaatin samanaikainen käyttö yhdessä PDE5-estäjien, mukaan lukien avanafiili, kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

Avanafiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haittavaikutuksia, jotka liittyivät raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Avanafiilin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai morfologiassa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui terveitä vapaaehtoisia ja lievistä erektiohäiriöistä kärsiviä miehiä, avanafiilin käyttöön 100 mg:n annoksella suun kautta kerran vuorokaudessa 26 viikon ajan ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai morfologiaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spedralla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska huimausta ja näkökyvyn muutoksia ilmoitettiin avanafiilia koskevissa kliinisissä kokeissa, potilaiden on seurattava Spedran aiheuttamia reaktioita ennen ajamista tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Spedran turvallisuusprofiili perustuu 2,566 koehenkilöön, jotka altistuiivat avanafiilille kliinisen kehitysohjelman aikana. Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, lehdusoireet, nenän ja sivuonteloiden tukkoisuus sekä selkäkipu. Yleisesti ottaen haittavaikutukset ja reaktiot olivat yleisempiä niillä avanafiilihoitoa saaneilla, joiden painoindeksi oli alle 25 (normaali painoindeksi).

Pitkäaikaisessa kliinisessä tutkimuksessa haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus laski, kun altistus piteni.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa on luettelo lumekontrolloiduissa kliinisissä kokeissa havaituista haittavaikutuksista luokiteltuna MedDRAn yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot			Influenssa Nasofaryngiitti
Immuunijärjestelmä			Kausiallergia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Kihti
Psykkiset häiriöt			Unettomuus Ennenaikainen siemensyöksy Epäasialliset tunteet

Haittavaikutus (MedDRAn suosimin termein)			
Elinluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus Uneliaisuus Sinuspäänsärky	Psykomotorinen hyperaktiivisuus
Silmät		Näön sumentuminen	
Sydän		Sydämentykytys	Angina pectoris Takykardia
Verisuonisto	Lehahdusoireet	Kuumat aallot	Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän tukkoisuus	Sivuonteloiden tukkoisuus Rasitushengenahdistus	Voimakas nuha Ylähengitysteiden tukkoisuus Nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö		Dyspepsia Pahoinvointi Oksentelu Mahavaivat	Suun kuivuminen Mahatulehdus Alavatsakivut Ripuli
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Lihaskireys	Kylkikipu Lihaskipu Lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet			Tiheävirtsaus
Sukupuolielimet ja rinnat			Siittimen häiriöt Spontaani peniserektio Sukupuolielinten kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Voimattomuus Rintakipu Influenssan kaltainen sairaus Perifeerinen turvotus
Tutkimukset		Maksaentsyymien nousu Epänormaali sydänsähkökäyrä Sykkeen nousu	Kohonnut verenpaine Verivirtsaisuus Sydämen sivuäännet Prostata spesifisen antigeenin nousu Painonnousu Veren bilirubiinipitoisuuden nousu Veren kreatiniinipitoisuuden nousu Ruumiinlämmön nousu

Kuvaus tietyistä haittavaikutuksista, joita on havaittu muiden PDE5-estäjien yhteydessä
Pieni määrä ilmoituksia non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä optikusneuropatiasta (NAION) ja äkillisestä kuulon heikkenemisestä on tehty markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana (ks. kohta 4.4).

Pieni määrä priapismitapauksia on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen. Yhtään tapausta ei ilmoitettu avanafiilin kliinisten kokeiden aikana.

Pienelle määrälle tapauksia on ilmoitettu verivirtsaisuutta, siemennesteen verisyyttä ja verenvuotoa siittimestä markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä kokeissa muihin PDE5-estäjiin liittyen.

Hypotensiosta on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeen muihin PDE5-estäjiin liittyen, ja huimausta, joka on yleinen alentuneen verenpaineen aiheuttama oire, on ilmoitettu avanafiilin kliinisissä kokeissa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu jopa 800 mg:n kerta-annos, ja potilaille on annettu toistuvia enintään 300 mg:n päiväannoksia. Haittavaikutukset olivat samoja kuin pienemmillä annoksilla, mutta niiden ilmaantuvuus ja vakavuus kasvoivat.

Yliannostustapauksissa annetaan tavanomaista tukevaa hoitoa tarvittaessa. Munuaisdialyysin ei oleteta nopeuttavan poistumista, sillä avanafiili sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä poistu virtsan kautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Urologiset; Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet .
ATC-koodi: G04BE10.

Vaikutusmekanismi

Avanafiili on erittäin selektiivinen ja tehokas syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-spesifisen tyypin 5 fosfodiesteriinin (PDE5) palautuva estäjä. Kun sukupuolinen kiihotus aiheuttaa typpioksidin paikallista vapautumista, avanafiilin PDE5:tä estävä vaikutus lisää cGMP:n pitoisuutta siirtimen paisuvalle. Tällöin sileä lihaskudos rentoutuu ja verta virtaa siirtinkudoksiin tuottaen erektion. Avanafiililla ei ole mitään vaikutusta ilman sukupuolista kiihotusta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että avanafiili on hyvin selektiivinen PDE5:n suhteen. Sillä on voimakkaampi vaikutus PDE5:een kuin muihin tunnettuihin fosfodiesteriineihin (> 100-kertainen/PDE6; > 1 000-kertainen / PDE4, PDE8 ja PDE10; > 5 000-kertainen / PDE2 ja PDE7; > 10 000-kertainen / PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11). Avanafiililla on PDE5:een yli sata kertaa suurempi vaikutus kuin PDE6:een, jota on verkkokalvossa ja joka vastaa fototransduktiosta. Noin 20 000-kertainen selektiivisyys PDE5:lle verrattuna PDE3:een, joka on sydämessä ja verisuonissa oleva entsyymi, on tärkeää, sillä PDE3 osallistuu sydänlihaksen supistuvuuden hallintaan.

Siittimen pletysmografiatutkimuksessa (RigiScan) 200 mg:aa avanafiilia tuotti joillakin miehillä jopa jo 20 minuuttia annostelun jälkeen erektion, jota pidetään riittävänä penetraatioon (60 %:n jäykkyys RigiScan-laitteen mukaan), ja koehenkilöiden yleisvaste avanafiiliin oli tilastollisesti merkitsevä lumelääkkeeseen verrattuna 20-40 minuutin aikajaksolla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin avanafiilin vaikutusta erektiohäiriöstä kärsivien miesten kykyyn tuottaa ja ylläpitää riittävää erektiota tyydyttävää sukupuolitoimintaa varten. Avanafiilia arvioitiin neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa kolmen kuukauden ajan erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä, erektiohäiriöistä kärsivillä tyypin 1 tai tyypin 2 diabetespotilailla sekä potilailla, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen. Avanafiilin vaikutuksen alkamista tutkittiin kahdella annoksella (100 ja 200 mg) neljännessä tutkimuksessa, jossa mitattiin potilaskohtaisesti tyydyttävään sukupuoliyhdyntään johtaneiden yritysten suhteellista osuutta. Yhteensä 1 774 potilasta sai avanafiilia, jota otettiin tarpeen mukaan 50 mg:n (yksi tutkimus), 100 mg:n ja 200 mg:n (neljä tutkimusta) annoksina. Potilaita kehoitettiin ottamaan yksi annos tutkimuslääkevalmistetta noin 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Neljännessä tutkimuksessa potilaita kannustettiin yrittämään sukupuoliyhdyntään noin 15 minuuttia lääkkeen otosta avanafiilin erektogeenisen vaikutuksen alkamisen arvioimiseksi. Lääkettä otettiin tarpeen mukaan 100 tai 200 mg.

Lisäksi osa potilaista osallistui avoimeen jatkotutkimukseen, jossa 493 potilasta sai avanafiilia vähintään 6 kuukautta ja 153 potilasta vähintään 12 kuukautta. Potilaille määrättiin aluksi 100 mg:n avanafiiliannos, mutta he saivat pyytää tutkimuksen missä vaiheessa tahansa annoksen suurentamista 200 mg:aan tai pienentämistä 50 mg:aan yksilöllisen hoitovasteen mukaan.

Kaikissa tutkimuksissa havaittiin kaikilla ensisijaisilla tehon mittareilla tilastollisesti merkitsevää parannusta kaikilla kolmella avanafiiliannoksella lumelääkkeeseen verrattuna. Erot säilyivät pitkäaikaisessa hoidossa (todettu tutkimuksissa, joihin osallistui erektiohäiriöistä yleisesti kärsiviä, erektiohäiriöistä kärsiviä diabeetikkoja ja miehiä, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, ja avoimessa jatkotutkimuksessa).

Erektiohäiriöistä kärsivässä yleisväestössä onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 47 %, kun avanafiiliannos oli 50 mg, 58 % annoksella 100 mg ja 59 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 28 %.

Joko tyypin 1 tai tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien miesten onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 34 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 40 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 21 %.

Miesten, joilla oli erektiohäiriöitä bilateraalisien hermoja säästävän eturauhasen laajan poistoleikkauksen jälkeen, onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä oli keskimäärin noin 23 %, kun avanafiiliannos oli 100 mg, ja 26 % annoksella 200 mg, kun vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli noin 9 %.

Vaikutuksen alkamisaikaa mittaavassa tutkimuksessa avanafiili osoittautui tilastollisesti merkitsevästi paremmaksi ensisijaisten tehoa mittaavien muuttujien suhteen (onnistuneiden vasteiden keskimääräinen osuus potilasta kohti annoksen oton jälkeen ajan funktiona Sexual Encounter Profile 3 -kyselyn (SEP3) perusteella) lumelääkkeeseen verrattuna. Onnistuneeseen yhdyntään johtaneiden yritysten määrä noin 15 minuutin kuluttua annoksen ottamisesta oli 24,71 % annoksella 100 mg ja 28,18 % annoksella 200 mg, kun taas vastaava luku lumelääkettä saaneilla oli 13,78 %.

Kaikissa avanafiilin avaintutkimuksissa onnistuneita yhdyntäyhtäyksiä oli prosentuaalisesti merkitsevästi enemmän lumelääkkeeseen verrattuna kaikkien avanafiiliannosten jälkeen ja kaikissa tutkituissa annostelun jälkeisissä aikajaksoissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Spedra-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriöiden hoidossa (lisätietoa pediatriisista potilaista on kohdassa 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Avanafiili imeytyy nopeasti suun kautta ottamisen jälkeen. T_{\max} -arvo on keskimäärin 30–45 minuuttia. Se on farmakokinetiikaltaan annosriippuvainen suositellulla annosalueella. Avanafiili poistuu elimistöstä pääasiassa maksa-aineenvaihdunnan kautta (lähinnä CYP3A4). Tehokkaiden CYP3A4-estäjien (kuten ketokonatsolin ja ritonaviirin) samanaikaiseen käyttöön liittyy suurentunut altistus avanafiilille plasmassa (ks. kohta 4.5). Avanafiilin terminaalinen puoliintumisaika on noin 6–17 tuntia.

Imeytyminen

Avanafiili imeytyy nopeasti. Suurin havaittu pitoisuus plasmassa saavutetaan 0,5–0,75 tuntia sen jälkeen, kun lääke on otettu suun kautta tyhjään mahaan. Kun avanafiilia otetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä, imeytymisnopeus laskee siten, että T_{\max} -arvon keskimääräinen viive oli 1,25 tuntia ja C_{\max} -arvo laski keskimäärin 39 % (200 mg). Tällä ei ollut vaikutusta altistukseen (AUC). Avanafiilin C_{\max} -arvojen pienten erojen kliinistä merkitystä pidetään hyvin pienenä.

Jakautuminen

Avanafiili sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Proteiineihin sitoutumiseen eivät vaikuta vaikuttavan aineen kokonaispitoisuus, ikä tai munuaisten ja maksan toiminta. Avanafiilin ei havaittu kertyvän plasmaan, kun sitä annettiin 200 mg kahdesti päivässä 7 päivän ajan. Avanafiilin pitoisuutta siemennesteessä mitattiin terveillä vapaaehtoisilla 45–90 minuuttia annostelun jälkeen, ja mittauksen perusteella alle 0,0002 % annetusta annoksesta voi esiintyä potilaan siemennesteessä.

Biotransformaatio

Avanafiili poistuu pääasiassa maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (pääreitti) ja CYP2C9 (sivureitti) kautta. Tärkeimmät kiertävät metaboliitit ovat M4 ja M16, ja M4:n pitoisuus plasmassa on noin 23 % lähtöaineesta ja M16:n noin 29 %. M4-metaboliitin fosfodiesteriinin valikoivuusprofiili vastaa avanafiilin profiilia, ja PDE5:n estoteho *in vitro* on 18 % avanafiilin estotehosta. Siten M4 vastaa noin 4 % farmakologisesta kokonaisvaikutuksesta. M16-metaboliitti oli inaktiivinen PDE5:tä kohtaan.

Eliminaatio

Avanafiili metaboloituu ihmisessä laajasti. Kun avanafiili on otettu suun kautta, sitä erittyy metaboliitteina pääasiassa ulosteeseen (noin 63 % suun kautta otetusta annoksesta) ja vähäisessä määrin virtsaan (noin 21 % suun kautta otetusta annoksesta).

Muut erityispotilasryhmät

Ikääntyneet miehet

Ikääntyneiden potilaiden (vähintään 65-vuotiaiden) altistus oli verrattavissa nuoriin potilaisiin (18–45-vuotiaisiin). Yli 70-vuotiaista on kuitenkin rajallisesti tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen farmakokinetiikka ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 – < 80 ml/min) tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 – < 50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Tietoja ei ole saatavilla potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai hemodialyysihoitoa saavista potilaista, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin luokitus A) sairastavien altistus avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen oli verrattavissa niihin, joiden maksa toimi normaalisti.

Altistus oli 4 tuntia avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen pienempi koehenkilöillä, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokitus B), verrattuna niihin, joiden maksa toimi

normaalisti. Enimmäispitoisuus ja -altistus olivat vastaavia kuin tehokkaan 100 mg:n avanafiiliannoksen jälkeen havaitut koehenkilöillä, joiden maksa toimi normaalisti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Rottien hedelmällisyyden ja alkion varhaiskehityksen tutkimuksessa ilmeni hedelmällisyyden ja siittiöiden liikkuvuuden vähenemistä, poikkeavia kiimajaksoja ja poikkeavan siemennesteen osuuden nousua, kun annos oli 1000 mg/kg/vrk. Sama annos aiheutti myös parentaalista toksisuutta hoitoa saaneissa naaraissa ja uroksissa. Mitään vaikutusta hedelmällisyyteen tai spermaparametreihin ei havaittu, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk (urosrotilla 9 kertaa ihmisaltistus sitoutumattoman AUC-arvon perusteella, kun annos on 200 mg). Kiveksissä ei havaittu hoitoon liittyviä löydöksiä hiirillä tai rotilla, jotka saivat enintään 600 tai 1000 mg/kg/vrk 2 vuoden ajan, eikä kiveksissä havaittu löydöksiä koirilla, jotka saivat avanafiilia 9 kuukauden ajan, kun altistus oli 110 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos (MRHD).

Tiineissä rotissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 300 mg/kg/vrk eli noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos 60-kiloisella henkilöllä kehon pinta-alan perusteella (mg/m²) laskettuna. Emälle toksinen annos 1000 mg/kg/vrk (noin 49 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna) laski sikiön painoa, mutta teratogeenisuutta ei todettu. Tiineissä kaneissa ei havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta tai sikiötoksisuudesta, kun annos oli enintään 240 mg/kg/vrk (noin 23 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna). Kanitutkimuksessa toksisuutta emälle havaittiin, kun annos oli 240 mg/kg/vrk.

Rottien syntymää edeltävän ja syntymän jälkeisen kehityksen tutkimuksessa poikasilla ilmeni pysyvää painonlaskua, kun annos oli 300 mg/kg/vrk tai suurempi (noin 15 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna), sekä viivästymistä sukupuolisessa kehityksessä, kun annos oli 600 mg/kg/vrk (noin 29 kertaa suurempi kuin ihmisille suositeltu enimmäisannos kehon pinta-alan perusteella laskettuna).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Fumaarihappo
Hydroksipropyyliselluloosa
L-hydroksipropyyliselluloosa
Kalsiumkarbonaatti
Magnesiumstearaatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiiniläpipainoliuskoidissa tai PVC/PVDC/alumiiniläpipainoliuskoidissa rei'itetty yksikköannos pahvikotelossa, joka sisältää 2x1, 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.6.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.4.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Menarini – Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Saksa

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvnan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa merkittävään muutokseen hyöty-riskiprofilissa, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 50 mg tabletit
avanafiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg:aa avanafiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4x1
tablettia
8x1
tablettia
12x1
tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Spedra 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 50 mg tabletit
avanafiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini Luxembourg

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 100 mg tabletit
avanafiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg:aa avanafiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

2x1
tablettia
4x1
tablettia
8x1
tablettia
12x1
tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Spedra 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 100 mg tabletit
avanafiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini Luxembourg

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 200 mg tabletit
avanafiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 200 mg:aa avanafiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

4x1
tablettia
8x1
tablettia
12x1
tablettia
2x1
tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Spedra 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spedra 200 mg tabletit
avanafiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Menarini Luxembourg

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Spedra 50 mg tabletit avanafiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa
3. Miten Spedraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spedran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään

Spedran vaikuttava aine on avanafiili. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä tyypin 5 fosfodiesteriaasin (PDE5) estäjät. Spedra on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriöiden (impotenssin) hoitoon. Erektiohäiriö tarkoittaa, että siitin ei jäykisty tai pysy riittävän jäykkänä sukupuolisessa kanssakäymisessä.

Spedra toimii auttamalla peniksen verisuonia rentoutumaan. Tällöin penikseen virtaa enemmän verta, jolloin se pysyy helpommin jäykkänä, kun kiihotut seksuaalisesti. Spedra ei paranna vaivaasi.

On tärkeää huomata, että Spedra toimii vain, kun olet seksuaalisesti kiihottunut. Tarvitset kumppanin kanssa edelleen esileikkiä sukupuoliseen kanssakäymiseen valmistautuessa, samoin kuin ilman tätä lääkettä.

Spedrasta ei ole hyötyä, jos et kärsi erektiohäiriöstä. Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa

Älä ota Spedraa

- jos olet allerginen avanafiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät rintakipujen (anginan) vuoksi nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyliiniitriittiä tai glyseryyliinitriittiä. Spedra voi tehostaa näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskea verenpainettasi vaarallisesti
- jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria
- jos otat sieni-infektiolääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteeri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä
- jos sinulla on vakava sydänvaiva
- jos sinulla on ollut aivohalvaus tai sydänkohtaus 6 kuukauden sisällä
- jos sinulla on matala verenpaine tai korkea verenpaine, jota ei saada hallintaan lääkkeillä

- jos sinulla on rintakipu (angina) tai saat rintakipu yhdyntän aikana
- jos sinulla on vakava maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on ollut äkillistä näkökyvyn heikkenemistä toisessa silmässä, koska silmään ei virrannut tarpeeksi verta (non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia [NAION])
- jos suvussasi esiintyy tiettyjä vakavia silmiin liittyviä ongelmia (kuten verkkokalvon pigmenttisurkastumaa)
- jos käytät riosiguaattia. Tätä lääkettä käytetään keuhkoverenpainetaudin (korkea verenpaine keuhkoissa) ja kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin (verihyytymien aiheuttama korkea verenpaine keuhkoissa) hoitoon. PDE5-estäjien on osoitettu lisäävän tämän lääkkeen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kerro lääkärille, jos käytät riosiguaattia tai olet epävarma.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, älä ota Spedraa. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Spedraa:

- jos sinulla on sydänvaivoja. Yhdyntään voi liittyä riski
- jos sinulla on priapismi eli pitkittyneitä erektioita, jotka kestävät vähintään neljä tuntia. Näin voi käydä miehille, joilla on sairaus, kuten sirppisolusairaus, multippeli myelooma tai leukemia
- jos sinulla on ruumiillinen vaiva, joka vaikuttaa peniksen muotoon (kuten angulaatio, Peyronien tauti tai paisuvaiskudoksen fibroosi)
- jos sinulla on mikä tahansa verenvuotohäiriö tai aktiivinen mahahaava.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Näkö- ja kuulo-ongelmat

Joillakin Spedran tapaisia lääkkeitä käyttävillä miehillä on ollut näkö- ja kuulovaivoja. Lisätietoja on kohdassa 4 ”Vakavat haittavaikutukset”. Ei tiedetä, liittyvätkö nämä ongelmat suoraan Spedraan vai mahdollisiin muihin sairauksiin tai ovatko ne eri tekijöiden summa.

Jos näkösi äkillisesti heikkenee, menetät näkökykysi tai sinulla ilmenee näköhäiriöitä tai näön himmenemistä Spedran käytön aikana, lopeta Spedran käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää Spedraa.

Muut lääkevalmisteet ja Spedra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Spedra voi vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden toimintaan. Lisäksi muut lääkevalmisteet voivat vaikuttaa Spedran toimintaan.

Älä ota Spedraa varsinkaan, jos otat rintakipuun (anginaan) nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyylinitriittiä tai glyseryyliitrinitraattia, ja kerro asiasta lääkärille. Spedran on osoitettu tehostavan näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskevan verenpainetta vaarallisesti. Älä myöskään ota Spedraa, jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria, tai sieni-infektiolääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteeri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä (ks. kohdan 2 alku ”Älä ota Spedraa”).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- alfasalpaajat, jotka on tarkoitettu eturauhasvaivoihin tai korkean verenpaineen alentamiseen
- rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, prokaiiniamiidi, amiodaroni ja sotaloli

- infektioihin tarkoitetut antibiootit, kuten erytromysiini
- epilepsiaan tarkoitettu fenobarbitaali tai primidoni
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsiahoidossa, tasaamaan mielialaa tai tietyn tyyppiseen kipuun
- muut lääkkeet, jotka voivat heikentää Spedran hajoamista elimistössä (keskivahvat CYP3A4-estäjät), kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili
- riosiguaatti.

Älä käytä Spedraa samanaikaisesti erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen muiden lääkkeiden, kuten sildenafiliin, tadalafiilin ja vardenafiilin, kanssa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Spedra juoman ja alkoholin kanssa

Greippimehu voi lisätä altistusta lääkkeelle, joten sen juomista on vältettävä 24 tuntia ennen Spedran ottamista.

Alkoholin juonti Spedran käytön yhteydessä voi nostaa sykettä ja laskea verenpainetta. Sinua voi huimata (varsinkin pystyasennossa), voit saada päänsärkyä tai sydän voi tykyttää rinnassa. Lisäksi alkoholi voi vaikeuttaa erektion saantia.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Avanafiilin 100 mg:n annoksen toistuvaan antamiseen suun kautta 26 viikon ajan terveille vapaaehtoisille ja lievistä erektiohäiriöistä kärsiville miehille ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Spedra voi aiheuttaa huimausta tai vaikuttaa näkökykyyn. Älä siinä tapauksessa aja autoa tai polkupyörää tai käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Spedraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n tabletti tarvittaessa. Spedraa ei saa ottaa useammin kuin kerran päivässä. Sinulle voidaan määrätä annokseksi yksi 200 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n annoksen teho ei ole sinulla riittävä, tai yksi 50 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n tabletin teho on sinulla liian suuri. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen myös, jos Spedraa käytetään yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Jos käytät lääkkeitä, kuten erytromysiiniä, amprenaviiria, aprepitanttia, diltiatseemia, flukonatsolia, fosamprenaviiria tai verapamiilia (keskivahvoja CYP3A4-estäjiä), Spedran suositusannos on yksi 100 mg:n tabletti, ja annosten välissä on oltava vähintään 2 vuorokautta.

Spedra otetaan noin 30 minuuttia ennen yhdyntää. Muista, että Spedra auttaa saamaan erektion vain, jos olet kiihottunut.

Spedra voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Jos se otetaan ruoan kanssa, vaikutuksen alkaminen voi kestää pidempään.

Jos otat enemmän Spedraa kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille heti, jos otat liikaa Spedraa. Saatat saada tavallista enemmän haittavaikutuksia, ja ne voivat olla tavallista pahempia.

Jos sinulla on kysymyksiä Spedran käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Spedran käyttö heti ja hakeudu lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä ensiapu voi olla tarpeen:

- pitkittynyt erektio (priapismi). Jos erektio kestää yli 4 tuntia, tarvitset mahdollisimman pian hoitoa. Muutoin penis voi vaurioitua pysyvästi (mukaan lukien erektiokyvyttömyys)
- näön sumentuminen
- näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai sokeutuminen toisessa tai kummassakin silmässä
- äkillinen kuulon heikkeneminen tai kuuroutuminen (tähän voi joskus liittyä huimausta tai korvien soimista).

Lopeta Spedran käyttö ja mene heti lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (esiintyy enintään yhdellä kymmenestä)

- päänsärky
- lehdusoireet
- nenän tukkoisuus

Melko harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä sadasta)

- huimaus
- uneliaisuus tai kova väsymys
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- selkäkipu
- kuumat aallot
- hengästyminen rasituksen yhteydessä
- sykkeen muutokset, jotka näkyvät sydänkäyrässä (EKG)
- nopeutunut syke
- sydämentykytys
- ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi tai oksentelu
- sumentunut näkö
- kohonneet maksaentsyymiarvot

Harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä tuhannesta)

- influenssa
- influenssan kaltainen sairaus
- tukkoinen tai vuotava nenä
- heinänuha
- tukkoisuus nenässä, sivuonteloissa tai ylähengitysteissä, joista ilma kulkeutuu keuhkoihin

- kihti
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- ennenaikainen siemensyöksy
- outo olo
- kykenemättömyys pysyä paikallaan
- rintakipu
- vakava rintakipu
- nopea syke
- korkea verenpaine
- suun kuivuminen
- mahakipu tai närästys
- alavatsakipu tai -vaivat
- ripuli
- ihottuma
- kipu alaselässä tai kyljessä
- lihassärky tai -kipu
- lihaskouristukset
- tiheytyneet virtsaamistarvet
- siittimen häiriöt
- spontaani erektio ilman sukupuolista kiihotusta
- kutina genitaalialueella
- jatkuva heikotus tai väsymys
- jalkojen tai nilkkojen turvotus
- kohonnut verenpaine
- vaaleanpunainen tai punainen virtsa, verta virtsassa
- epänormaali ylimääräinen ääni sydäimestä
- epänormaali verikoetulos eturauhaskokeessa nimeltä PSA
- epänormaali verikoetulos bilirubiinikokeessa; bilirubiini on kemikaali, jota syntyy punasolujen normaalin hajoamisen tuloksena
- epänormaali verikoetulos kreatiniinikokeessa; kreatiniini on kemikaali, jota erittyy virtsaan ja jolla mitataan munuaisten toimintaa
- painonnousu
- kuume
- nenäverenvuoto

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Spedran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spedra sisältää

- Vaikuttava aine on avanafiili. Yksi tabletti sisältää 50 mg:aa avanafiilia.
- Muut aineet ovat mannitoli, fumaarihappo, hydroksipropyyliselluloosa, L-hydroksipropyyliselluloosa, kalsiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Spedra on vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty luku 50. Tabletit toimitetaan rei'itetty yksikköannos läpipainopakkauksessa, jossa on 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Simi: +468355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Spedra 100 mg tabletit avanafiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa
3. Miten Spedraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spedran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään

Spedran vaikuttava aine on avanafiili. Se kuuluu lääkeryhmään nimeltä tyypin 5 fosfodiesteriaasin (PDE5) estäjät. Spedra on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriöiden (impotenssin) hoitoon. Erektiohäiriö tarkoittaa, että siitin ei jäykisty tai pysy riittävän jäykkänä sukupuolisessa kanssakäymisessä.

Spedra toimii auttamalla peniksen verisuonia rentoutumaan. Tällöin penikseen virtaa enemmän verta, jolloin se pysyy helpommin jäykkänä, kun kiihotut seksuaalisesti. Spedra ei paranna vaivaasi.

On tärkeää huomata, että Spedra toimii vain, kun olet seksuaalisesti kiihottunut. Tarvitset kumppanisi kanssa edelleen esileikkiä sukupuoliseen kanssakäymiseen valmistautuessa, samoin kuin ilman tätä lääkettä.

Spedrasta ei ole hyötyä, jos et kärsi erektiohäiriöstä. Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa

Älä ota Spedraa

- jos olet allerginen avanafiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät rintakipujen (anginan) vuoksi nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyylinitriittiä tai glyseryylinitraattia. Spedra voi tehostaa näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskea verenpainettasi vaarallisesti
- jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria
- jos otat sieni-infektiolääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä
- jos sinulla on vakava sydänvaiva
- jos sinulla on ollut aivohalvaus tai sydänkohtaus 6 kuukauden sisällä

- jos sinulla on matala verenpaine tai korkea verenpaine, jota ei saada hallintaan lääkkeillä
- jos sinulla on rintakipuja (angina) tai saat rintakipuja yhdynnän aikana
- jos sinulla on vakava maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on ollut äkillistä näkökyvyn heikkenemistä toisessa silmässä, koska silmään ei virrannut tarpeeksi verta (non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia [NAION])
- jos suvussasi esiintyy tiettyjä vakavia silmiin liittyviä ongelmia (kuten verkkokalvon pigmenttisurkastumaa)
- jos käytät riosiguaattia. Tätä lääkettä käytetään keuhkoverenpainetaudin (korkea verenpaine keuhkoissa) ja kroonisen tromboemبولisen keuhkoverenpainetaudin (verihyytymien aiheuttama korkea verenpaine keuhkoissa) hoitoon. PDE5-estäjien on osoitettu lisäävän tämän lääkkeen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kerro lääkärille, jos käytät riosiguaattia tai olet epävarma.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, älä ota Spedraa. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Spedraa:

- jos sinulla on sydänvaivoja. Yhdyntään voi liittyä riski
- jos sinulla on priapismi eli pitkittyneitä erektioita, jotka kestävät vähintään neljä tuntia. Näin voi käydä miehille, joilla on sairaus, kuten sirppisolusairaus, multippeli myelooma tai leukemia
- jos sinulla on ruumiillinen vaiva, joka vaikuttaa peniksen muotoon (kuten angulaatio, Peyronien tauti tai paisuvaiskudoksen fibroosi)
- jos sinulla on mikä tahansa verenvuotohäiriö tai aktiivinen mahahaava.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Näkö- ja kuulo-ongelmat

Joillakin Spedran tapaisia lääkkeitä käyttävillä miehillä on ollut näkö- ja kuulovaivoja. Lisätietoja on kohdassa 4 ”Vakavat haittavaikutukset”. Ei tiedetä, liittyvätkö nämä ongelmat suoraan Spedraan vai mahdollisiin muihin sairauksiin tai ovatko ne eri tekijöiden summa.

Jos näkösi äkillisesti heikkenee, menetät näkökykysi tai sinulla ilmenee näköhäiriöitä tai näön himmenemistä Spedran käytön aikana, lopeta Spedran käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää Spedraa.

Muut lääkevalmisteet ja Spedra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Spedra voi vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden toimintaan. Lisäksi muut lääkevalmisteet voivat vaikuttaa Spedran toimintaan.

Älä ota Spedraa varsinkaan, jos otat rintakipuun (anginaan) nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyylinitriittiä tai glyseryyliitrinitraattia, ja kerro asiasta lääkärille. Spedran on osoitettu tehostavan näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskevan verenpainetta vaarallisesti. Älä myöskään ota Spedraa, jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria, tai sieni-infektiolääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteeri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä (ks. kohdan 2 alku ”Älä ota Spedraa”).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeitä:

- alfasalpaajat, jotka on tarkoitettu eturauhasvaivoihin tai korkean verenpaineen alentamiseen

- rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, prokaiiniamiidi, amiodaroni ja sotaloli
- infektioihin tarkoitetut antibiootit, kuten erytromysiini
- epilepsiaan tarkoitettu fenobarbitaali tai primidoni
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsiahoidossa, tasaamaan mielialaa tai tietyn tyyppiseen kipuun
- muut lääkkeet, jotka voivat heikentää Spedran hajoamista elimistössä (keskivahvat CYP3A4-estäjät), kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili
- riosiguaatti.

Älä käytä Spedraa samanaikaisesti erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen muiden lääkkeiden, kuten sildenafiliin, tadalafiilin ja vardenafiilin, kanssa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Spedra juoman ja alkoholin kanssa

Greippimehu voi lisätä altistusta lääkkeelle, joten sen juomista on vältettävä 24 tuntia ennen Spedran ottamista.

Alkoholin juonti Spedran käytön yhteydessä voi nostaa sykettä ja laskea verenpainetta. Sinua voi huimata (varsinkin pystyasennossa), voit saada päänsärkyä tai sydän voi tykyttää rinnassa. Lisäksi alkoholi voi vaikeuttaa erektion saantia.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Avanafiilin 100 mg:n annoksen toistuvaan antamiseen suun kautta 26 viikon ajan terveille vapaaehtoisille ja lievästä erektiohäiriöistä kärsiville miehille ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Spedra voi aiheuttaa huimausta tai vaikuttaa näkökykyyn. Älä siinä tapauksessa aja autoa tai polkupyörää tai käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Spedraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n tabletti tarvittaessa. Spedraa ei saa ottaa useammin kuin kerran päivässä. Sinulle voidaan määrätä annokseksi yksi 200 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n annoksen teho ei ole sinulla riittävä, tai yksi 50 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n tabletin teho on sinulla liian suuri. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen myös, jos Spedraa käytetään yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Jos käytät lääkkeitä, kuten erytromysiiniä, amprenaviiria, aprepitanttia, diltiatseemia, flukonatsolia, fosamprenaviiria tai verapamiilia (keskivahvoja CYP3A4-estäjiä), Spedran suositusannos on yksi 100 mg:n tabletti, ja annosten välissä on oltava vähintään 2 vuorokautta.

Spedra otetaan noin 15–30 minuuttia ennen yhdyntää. Muista, että Spedra auttaa saamaan erektion vain, jos olet kiihottunut.

Spedra voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Jos se otetaan ruoan kanssa, vaikutuksen alkaminen voi kestää pidempään.

Jos otat enemmän Spedraa kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille heti, jos otat liikaa Spedraa. Saatat saada tavallista enemmän haittavaikutuksia, ja ne voivat olla tavallista pahempia.

Jos sinulla on kysymyksiä Spedran käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Spedran käyttö heti ja hakeudu lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä ensiapu voi olla tarpeen:

- pitkittynyt erektio (priapismi). Jos erektio kestää yli 4 tuntia, tarvitset mahdollisimman pian hoitoa. Muutoin penis voi vaurioitua pysyvästi (mukaan lukien erektiokyvyttömyys)
- näön sumentuminen
- näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai sokeutuminen toisessa tai kummassakin silmässä
- äkillinen kuulon heikkeneminen tai kuuroutuminen (tähän voi joskus liittyä huimausta tai korvien soimista).

Lopeta Spedran käyttö ja mene heti lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (esiintyy enintään yhdellä kymmenestä)

- päänsärky
- lehdusoireet
- nenän tukkoisuus

Melko harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä sadasta)

- huimaus
- uneliaisuus tai kova väsymys
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- selkäkipu
- kuumat aallot
- hengästyminen rasituksen yhteydessä
- sykkeen muutokset, jotka näkyvät sydänkäyrässä (EKG)
- nopeutunut syke
- sydämentykytys
- ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi tai oksentelu
- sumentunut näkö
- kohonneet maksaentsyymiarvot

Harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä tuhannesta)

- influenssa
- influenssan kaltainen sairaus
- tukkoinen tai vuotava nenä
- heinänuha
- tukkoisuus nenässä, sivuonteloissa tai ylähengitysteissä, joista ilma kulkeutuu keuhkoihin

- kihti
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- ennenaikainen siemensyöksy
- outo olo
- kykenemättömyys pysyä paikallaan
- rintakipu
- vakava rintakipu
- nopea syke
- korkea verenpaine
- suun kuivuminen
- mahakipu tai närästys
- alavatsakipu tai -vaivat
- ripuli
- ihottuma
- kipu alaselässä tai kyljessä
- lihassärky tai -kipu
- lihaskouristukset
- tiheytyneet virtsaamistarvet
- siittimen häiriöt
- spontaani erektio ilman sukupuolista kiihotusta
- kutina genitaalialueella
- jatkuva heikotus tai väsymys
- jalkojen tai nilkkojen turvotus
- kohonnut verenpaine
- vaaleanpunainen tai punainen virtsa, verta virtsassa
- epänormaali ylimääräinen ääni sydäimestä
- epänormaali verikoetulos eturauhaskokeessa nimeltä PSA
- epänormaali verikoetulos bilirubiinikokeessa; bilirubiini on kemikaali, jota syntyy punasolujen normaalin hajoamisen tuloksena
- epänormaali verikoetulos kreatiniinikokeessa; kreatiniini on kemikaali, jota erittyy virtsaan ja jolla mitataan munuaisten toimintaa
- painonnousu
- kuume
- nenäverenvuoto

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Spedran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spedra sisältää

- Vaikuttava aine on avanafiili. Yksi tabletti sisältää 100 mg:aa avanafiilia.
- Muut aineet ovat mannitoli, fumaarihappo, hydroksipropyyliselluloosa, L-hydroksipropyyliselluloosa, kalsiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Spedra on vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty luku 100. Tabletit toimitetaan rei'itetty yksikköannos läpipainopakkauksessa, jossa on 2x1, 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Simi: +468355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Spedra 200 mg tabletit

avanafiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa
3. Miten Spedraa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Spedran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Spedra on ja mihin sitä käytetään

Spedran vaikuttava aine on avanafiili. Se kuuluu lääkeriikseen nimeltä tyypin 5 fosfodiesteriäsiin (PDE5) estäjät. Spedra on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriöiden (impotenssin) hoitoon. Erektiohäiriö tarkoittaa, että siitin ei jäykisty tai pysy riittävän jäykkänä sukupuolisessa kanssakäymisessä.

Spedra toimii auttamalla peniksen verisuonia rentoutumaan. Tällöin penikseen virtaa enemmän verta, jolloin se pysyy helpommin jäykkänä, kun kiihotut seksuaalisesti. Spedra ei paranna vaivaasi.

On tärkeää huomata, että Spedra toimii vain, kun olet seksuaalisesti kiihottunut. Tarvitset kumppanin kanssa edelleen esileikkiä sukupuoliseen kanssakäymiseen valmistautuessa, samoin kuin ilman tätä lääkettä.

Spedrasta ei ole hyötyä, jos et kärsi erektiohäiriöstä. Spedra ei ole tarkoitettu naisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Spedraa

Älä ota Spedraa

- jos olet allerginen avanafiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät rintakipujen (anginan) vuoksi nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyliiniitriittiä tai glyseryyliiniitriittiä. Spedra voi tehostaa näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskea verenpainettasi vaarallisesti
- jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria
- jos otat sieni-infektioilääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteeri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä
- jos sinulla on vakava sydänvaiva
- jos sinulla on ollut aivohalvaus tai sydänkohtaus 6 kuukauden sisällä
- jos sinulla on matala verenpaine tai korkea verenpaine, jota ei saada hallintaan lääkkeillä

- jos sinulla on rintakipu (angina) tai saat rintakipu yhännän aikana
- jos sinulla on vakava maksa- tai munuaisvaiva
- jos sinulla on ollut äkillistä näkökyvyn heikkenemistä toisessa silmässä, koska silmään ei virrannut tarpeeksi verta (non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia [NAION])
- jos suvussasi esiintyy tiettyjä vakavia silmiin liittyviä ongelmia (kuten verkkokalvon pigmenttisurkastumaa)
- jos käytät riosiguaattia. Tätä lääkettä käytetään keuhkoverenpainetaudin (korkea verenpaine keuhkoissa) ja kroonisen tromboemolisen keuhkoverenpainetaudin (verihyytymien aiheuttama korkea verenpaine keuhkoissa) hoitoon. PDE5-estäjien on osoitettu lisäävän tämän lääkkeen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Kerro lääkärille, jos käytät riosiguaattia tai olet epävarma.

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, älä ota Spedraa. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Spedraa:

- jos sinulla on sydänvaivoja. Yhdyntään voi liittyä riski
- jos sinulla on priapismi eli pitkittyneitä erektioita, jotka kestävät vähintään neljä tuntia. Näin voi käydä miehille, joilla on sairaus, kuten sirppisolusairaus, multippeli myelooma tai leukemia
- jos sinulla on ruumiillinen vaiva, joka vaikuttaa peniksen muotoon (kuten angulaatio, Peyronien tauti tai paisuvaiskudoksen fibroosi)
- jos sinulla on mikä tahansa verenvuotohäiriö tai aktiivinen mahahaava.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Näkö- ja kuulo-ongelmat

Joillakin Spedran tapaisia lääkkeitä käyttävillä miehillä on ollut näkö- ja kuulovaivoja. Lisätietoja on kohdassa 4 ”Vakavat haittavaikutukset”. Ei tiedetä, liittyvätkö nämä ongelmat suoraan Spedraan vai mahdollisiin muihin sairauksiin tai ovatko ne eri tekijöiden summa.

Jos näkösi äkillisesti heikkenee, menetät näkökykysi tai sinulla ilmenee näköhäiriöitä tai näön himmenemistä Spedran käytön aikana, lopeta Spedran käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret eivät saa käyttää Spedraa.

Muut lääkevalmisteet ja Spedra

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää siksi, että Spedra voi vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden toimintaan. Lisäksi muut lääkevalmisteet voivat vaikuttaa Spedran toimintaan.

Älä ota Spedraa varsinkaan, jos otat rintakipuun (anginaan) nitraattilääkkeitä, ”nitroja”, kuten amyylinitriittiä tai glyseryyliitrinitraattia, ja kerro asiasta lääkärille. Spedran on osoitettu tehostavan näiden lääkkeiden vaikutusta ja laskevan verenpainetta vaarallisesti. Älä myöskään ota Spedraa, jos käytät HIV- tai AIDS-lääkkeitä, kuten ritonaviiria, indinaviiria, sakinaviiria, nelfinaviiria tai atatsanaviiria, tai sieni-infektiolääkkeitä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia tai vorikonatsolia, tai tiettyjä bakteeri-infektioihin tarkoitettuja antibiootteja, kuten klaritromysiiniä tai telitromysiiniä (ks. kohdan 2 alku ”Älä ota Spedraa”).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- alfasalpaajat, jotka on tarkoitettu eturauhasvaivoihin tai korkean verenpaineen alentamiseen
- rytmihäiriölääkkeet, kuten kinidiini, prokaiiniamiidi, amiodaroni ja sotaloli

- infektioihin tarkoitetut antibiootit, kuten erytromysiini
- epilepsiaan tarkoitettu fenobarbitaali tai primidoni
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsiahoidossa, tasaamaan mielialaa tai tietyn tyyppiseen kipuun
- muut lääkkeet, jotka voivat heikentää Spedran hajoamista elimistössä (keskivahvat CYP3A4-estäjät), kuten amprenaviiri, aprepitantti, diltiatseemi, flukonatsoli, fosamprenaviiri ja verapamiili
- riosiguaatti.

Älä käytä Spedraa samanaikaisesti erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen muiden lääkkeiden, kuten sildenafiliin, tadalafiilin ja vardenafiilin, kanssa.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Spedran ottamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Spedra juoman ja alkoholin kanssa

Greippimehu voi lisätä altistusta lääkkeelle, joten sen juomista on vältettävä 24 tuntia ennen Spedran ottamista.

Alkoholin juonti Spedran käytön yhteydessä voi nostaa sykettä ja laskea verenpainetta. Sinua voi huimata (varsinkin pystyasennossa), voit saada päänsärkyä tai sydän voi tykyttää rinnassa. Lisäksi alkoholi voi vaikeuttaa erektion saantia.

Hedelmällisyys

Terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu vaikutusta suun kautta annetun avanafiilin 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen.

Avanafiilin 100 mg:n annoksen toistuvaan antamiseen suun kautta 26 viikon ajan terveille vapaaehtoisille ja lieviä erektiohäiriöistä kärsiville miehille ei liittynyt haitallisia vaikutuksia siittiöiden pitoisuuteen, lukumäärään, liikkuvuuteen tai rakenteeseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Spedra voi aiheuttaa huimausta tai vaikuttaa näkökykyyn. Älä siinä tapauksessa aja autoa tai polkupyörää tai käytä työkaluja tai koneita.

3. Miten Spedraa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n tabletti tarvittaessa. Spedraa ei saa ottaa useammin kuin kerran päivässä. Sinulle voidaan määrätä annokseksi yksi 200 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n annoksen teho ei ole sinulla riittävä, tai yksi 50 mg:n tabletti, jos lääkäri katsoo, että 100 mg:n tabletin teho on sinulla liian suuri. Annoksen muuttaminen voi olla tarpeen myös, jos Spedraa käytetään yhdessä tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa. Jos käytät lääkkeitä, kuten erytromysiiniä, amprenaviiria, aprepitanttia, diltiatseemia, flukonatsolia, fosamprenaviiria tai verapamiilia (keskivahvoja CYP3A4-estäjiä), Spedran suositusannos on yksi 100 mg:n tabletti, ja annosten välissä on oltava vähintään 2 vuorokautta.

Spedra otetaan noin 15–30 minuuttia ennen yhdyntää. Muista, että Spedra auttaa saamaan erektion vain, jos olet kiihottunut.

Spedra voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Jos se otetaan ruoan kanssa, vaikutuksen alkaminen voi kestää pidempään.

Jos otat enemmän Spedraa kuin sinun pitäisi

Kerro lääkärille heti, jos otat liikaa Spedraa. Saatat saada tavallista enemmän haittavaikutuksia, ja ne voivat olla tavallista pahempia.

Jos sinulla on kysymyksiä Spedran käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Spedran käyttö heti ja hakeudu lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, sillä ensiapu voi olla tarpeen:

- pitkittynyt erektio (priapismi). Jos erektio kestää yli 4 tuntia, tarvitset mahdollisimman pian hoitoa. Muutoin penis voi vaurioitua pysyvästi (mukaan lukien erektiokyvyttömyys)
- näön sumentuminen
- näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai sokeutuminen toisessa tai kummassakin silmässä
- äkillinen kuulon heikkeneminen tai kuuroutuminen (tähän voi joskus liittyä huimausta tai korvien soimista).

Lopeta Spedran käyttö ja mene heti lääkäriin, jos havaitset jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (esiintyy enintään yhdellä kymmenestä)

- päänsärky
- lehdusoireet
- nenän tukkoisuus

Melko harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä sadasta)

- huimaus
- uneliaisuus tai kova väsymys
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- selkäkipu
- kuumat aallot
- hengästyminen rasituksen yhteydessä
- sykkeen muutokset, jotka näkyvät sydänkäyrässä (EKG)
- nopeutunut syke
- sydämentykytys
- ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi tai oksentelu
- sumentunut näkö
- kohonneet maksaentsyymiarvot

Harvinaiset (esiintyy enintään yhdellä tuhannesta)

- influenssa
- influenssan kaltainen sairaus
- tukkoinen tai vuotava nenä
- heinänuha
- tukkoisuus nenässä, sivuonteloissa tai ylähengitysteissä, joista ilma kulkeutuu keuhkoihin

- kihti
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- ennenaikainen siemensyöksy
- outo olo
- kykenemättömyys pysyä paikallaan
- rintakipu
- vakava rintakipu
- nopea syke
- korkea verenpaine
- suun kuivuminen
- mahakipu tai närästys
- alavatsakipu tai -vaivat
- ripuli
- ihottuma
- kipu alaselässä tai kyljessä
- lihassärky tai -kipu
- lihaskouristukset
- tiheytyneet virtsaamistarvet
- siittimen häiriöt
- spontaani erektio ilman sukupuolista kiihotusta
- kutina genitaalialueella
- jatkuva heikotus tai väsymys
- jalkojen tai nilkkojen turvotus
- kohonnut verenpaine
- vaaleanpunainen tai punainen virtsa, verta virtsassa
- epänormaali ylimääräinen ääni sydäimestä
- epänormaali verikoetulos eturauhaskokeessa nimeltä PSA
- epänormaali verikoetulos bilirubiinikokeessa; bilirubiini on kemikaali, jota syntyy punasolujen normaalin hajoamisen tuloksena
- epänormaali verikoetulos kreatiniinikokeessa; kreatiniini on kemikaali, jota erittyy virtsaan ja jolla mitataan munuaisten toimintaa
- painonnousu
- kuume
- nenäverenvuoto

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) mainitun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Spedran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Spedra sisältää

- Vaikuttava aine on avanafiili. Yksi tabletti sisältää 200 mg:aa avanafiilia.
- Muut aineet ovat mannitoli, fumaarihappo, hydroksipropyyliselluloosa, L-hydroksipropyyliselluloosa, kalsiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Spedra on vaaleankeltainen soikea tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty luku 200. Tabletit toimitetaan rei'itetty yksikköannos läpipainopakkauksessa, jossa on 2x1, 4x1, 8x1 tai 12x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Simi: +468355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +468355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +468355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt avanafiilia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat sentraalista seroosista korioretinopatiaa koskevat tiedot, mukaan lukien se, että yhdessä tapauksessa todettiin tiivis ajallinen yhteys, ja otetaan huomioon myös haittavaikutuksen häviäminen altistuksen loputtua sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC pitää syy-yhteyttä avanafiilin ja sentraalisen seroosisen korioretinopatian välillä vähintään kohtuullisen mahdollisena. PRAC totesi, että avanafiilia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Avanafiilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että avanafiilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.