

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 50 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 50 mg ta' avanafil.

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ovali sofor ċari, immarkati b'“50” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimulazzjoni sesswali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Użu f'irgiel adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg li tittiehed kif meħtieġ madwar kwarta sa' nofs siegħa qabel attività sesswali (ara sezzjoni 5.1). Abbażi tal-effikaċja u t-tollerabbiltà individwali, id-doża tista' tiżdied għal doża massima ta' 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg. Il-frekwenza tad-doża massima rakkomandata hija ta' doża waħda kuljum. Huwa meħtieġ stimulazzjoni sesswali għal rispons għall-kura.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti aktar anzjani. Id-dejta disponibbli f'pazjenti aktar anzjani ta' 70 sena u aktar hija limitata.

Indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi:

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-kliwi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-krejinina ≥ 30 mL/min). Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-kliwi sever (tneħħija tal-krejinina < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-kliwi ħafif jew moderat (tneħħija tal-krejinina ≥ 30 mL/min iżda < 80 mL/min) li ħadu sehem fl-istudji fil-fażi 3 wrew tnaqqis fl-effikaċja meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliwi.

Indeboliment fil-fwied

Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child Pugh klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-fwied minn ħafif għal moderat (Child-Pugh klassi A jew B) għandhom jibdeu kura bl-aktar doża minima effikaċi u l-pożoloġija għandha tiġi aġġustata skont it-tolleranza.

Użu f'irġiel bid-dijabete

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti dijabetiċi.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Spedra fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-ġhoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura konkomitanti b'inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil), id-doża massima rakkomandata ta' avanafil ma għandhiex taqbeż 100 mg, b'intervall ta' mill-anqas 48 siegħa bejn id-doži (ara sezzjoni 4.5).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jekk Spedra jittiehed mal-ikel, il-bidu tal-attività jista' jiġi ttardjat meta mqabbel mal-istat sajjem (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donaturi ta' ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5 - *type 5 phosphodiesterase inhibitors*), inkluż avanafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat huwa kontraindikata minhabba li hemm il-possibbiltà li jwassal għal sintomi ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.5).

It-tobba għandhom iqisu r-riskju kardijaku potenzjali ta' attività sesswali f'pazjenti b'mard kardjovaskulari pre-eżistenti qabel ma jagħtu Spedra.

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

- F'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku, puplesija, jew aritmija ta' periklu għall-ħajja fl-aħħar 6 xhur;
- F'pazjenti b'ipotensjoni (pressjoni baxxa) waqt il-mistrieħ (pressjoni tad-demmm < 90/50 mmHg) jew b'ipertensjoni (pressjoni għolja) (pressjoni tad-demmm > 170/100 mmHg);
- F'pazjenti b'angina mhuxstabbli, angina waqt attività sesswali, jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kategorizzata bħala ta' Klassi 2 jew aktar mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York.

Pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child-Pugh C).

Pazjenti b'indeboliment fil-kliwi sever (tnehhija tal-kreatinina < 30 mL/min).

Pazjenti li għandhom telf tal-vista f'għajn waħda minhabba newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION), irrispettivament minn jekk dan l-episodju kienx marbut jew le ma' espożizzjoni preċedenti għal inibitur ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'disturbi ereditarji magħrufa ta' degenerazzjoni tar-retina.

Pazjenti li jkunu qed jużaw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (inkluż ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għandha tittieħed l-istorja medika u għandu jsir eżami fiżiku biex issir id-dijanjsi ta' problema fl-erezzjoni tal-pene u biex jiġu identifikati l-fatturi li potenzjalment qed jikkawżawha, qabel ma tiġi kkunsidrata kura farmakoloġika.

Status kardjovaskulari

Qabel ma tinbeda kwalunkwe kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene it-tobba għandhom jikkunsidraw l-istatus kardjovaskulari tal-pazjenti tagħhom peress li hemm grad ta' riskju kardjaku marbut mal-attività sesswali (ara sezzjoni 4.3). Avanafil għandu proprjetajiet vażodilatatorji, li jirriżultaw fi tnaqqis ħafif u temporanju fil-pessjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5), u b'hekk iżid l-effett ipotensiv tan-nitrati (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug, eż. stenozi aortika u stenozi subaortika ipertrofika idjopatika, jistgħu jkunu sensitivi għall-azzjoni tal-vażodilataturi, inklużi l-inibituri ta' PDE5.

Prijapiżmu

Pazjenti li jkollhom erezzjonijiet li jdumu 4 sigħat jew aktar (prijapiżmu) għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu assistenza medika immedjata. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ittrattat minnufih, jista' jkun hemm ħsara fit-tessut tal-pene u impotenza permanenti. Avanafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrozi kavernożali jew il-marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jistgħu jippreddisponuhom għall-prijapiżmu (bħal anemija tas-*sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Problemi fil-vista

Kien hemm rapporti ta' difetti fil-vista, li jinkludu Korjoretinopatija Seruża Ċentrali (CSCR, Central Serous Chorioretinopathy) u każijiet ta' newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) b'rabta mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Il-pazjent għandu jiġi avżat li f'każ ta' effetti f'daqqa fuq il-vista għandu jieqaf jieħu Spedra u jikkonsulta tabib minnufih (ara sezzjoni 4.3).

Effett fuq il-fsada

Studji *in vitro* bi plejtlits umani jindikaw li weħidhom l-inibituri ta' PDE5 ma għandhom l-ebda effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda f'dożi supratherapewtiċi jżidu l-effett antiaggregatorju tad-donatur tal-ossidu nitriku sodium nitroprusside. Fil-bnedmin, l-inibituri ta' PDE5 ma jidhrux li jaffettwaw iż-żieda fil-ħin ta' fsada weħidhom jew f'kombinazzjoni ma' aċidu aċetilsaliciliku.

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà tal-ġhoti ta' avanafil lil pazjenti b'disturbi ta' fsada jew b'ulċerazzjoni peptika attiva. Għalhekk, avanafil għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskju.

Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieqfu jieħdu inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, u jfittxu attenzjoni medika minnufih f'każ ta' tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa. Dawn l-avvenimenti, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn żarżir fil-widnejn u sturdament, ġew irrapportati b'rabta temporanja mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Mhuwiex possibbli li jiġi stabbilit jekk dawn l-avvenimenti humiex relatati direttament mal-użu ta' inibituri ta' PDE5 jew ma' fatturi oħra.

Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

L-użu konkomitanti ta' imblokkaturi alpha u avanafil jista' jwassal għal ipotensjoni sintomatika f'xi pazjenti minħabba żieda fl-effetti vażodilatatorji (ara sezzjoni 4.5). Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil dawn li ġejjin:

- Il-pazjenti jridu jkunu stabbli fuq terapija b' *alpha blockers* qabel ma jinbeda Spedra. Pazjenti li juru instabbiltà emodinamika fuq terapija b' *alpha blocker* biss huma f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa sintomatika bl-użu konkomitanti ta' avanafil.
- F'dawk il-pazjenti li huma stabbli fuq terapiji b' *alpha blocker*, avanafil għandu jinbeda fl-aktar doża baxxa ta' 50 mg.
- F'dawk il-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu doża ottimizata ta' Spedra, it-terapija b' imblokkatur alpha għandha tinbeda fl-aktar doża baxxa. Żieda gradwali fid-doża ta' *alpha blocker* ista' tkun marbuta ma' tnaqqis ulterjuri fil-pressjoni tad-demem meta jittiehed avanafil.
- Is-sigurtà tal-użu kkombinat ta' avanafil u *alpha blockers* tista' tiġi affettwata minn fatturi oħra, inkluż it-tnaqqis fil-volum intravaskulari u prodotti mediċinali oħra kontra l-ipertensjoni.

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-għoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, bħal ketoconazole jew ritonavir huwa kontraindikata, ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5.

Użu konkomitanti ta' kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Spedra ma' inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti. ma ġewx studjati. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex ma jiddux Spedra f'dawn il-kombinazzjonijiet.

Użu konkomitanti tal-alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li l-użu ta' avanafil flimkien mal-alkoħol jista' jżid il-probabbiltà ta' ipotensjoni, sturdament, jew sinkope. It-tobba għandhom ukoll jgħarrfu lill-pazjenti dwar x'għandhom jagħmlu fil-każ ta' sintomi ta' ipotensjoni posturali.

Popolazzjonijiet mhux studjati

Avanafil ma ġiex evalwat f'pazjenti bi problema tal-erezzjoni tal-pene minhabba korriment fis-sinsla jew b'disturbi newroloġiċi oħra u f'individwi b'indeboliment fil-kliewi jew fil-fwied sever.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

Nitrati

Avanafil intwera li jżid l-effetti ipotensivi tan-nitrati meta mqabbel ma' placebo f'individwi b'saħħithom. Dan huwa maħsub li jirriżulta mill-effetti kombinati tan-nitrati u avanafil fuq ir-rotta tal-ossidu nitriku/cGMP. Għalhekk, l-għoti ta' avanafil lil pazjenti li jkunu qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donatur tal-ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) huwa kontraindikata. F'pazjent li jkun ha avanafil fl-aħħar 12-il siegħa, meta l-għoti ta' nitrat ikun meqjus medikament neċessarju f'sitwazzjoni ta' periklu għall-ħajja, il-probabbiltà ta' tnaqqis sinifikanti u potenzjalment perikoluż fil-pressjoni tad-demem tiżdied. F'ċirkostanzi bħal dawn, in-nitrati għandhom jingħataw biss taħt superviżjoni medika stretta b'monitoraġġ emodinamiku adegwat (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem

Bħala vażodilatatur, avanafil jista' jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem. Jekk Spedra jintuża flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor li jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem, l-effetti addittivi jistgħu jwasslu għal ipotensjoni sintomatika (eż. sturdament, sinkope jew kważi sinkope). Fi provi kliniċi ta' fażi III ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' "ipotensjoni" iżda kienu osservati episodji okkażjonali ta' "sturdament" (ara sezzjoni 4.8). Fil-provi kliniċi tal-fażi III kien osservat episodju wieħed ta' "sinkope" bi placebo u episodju wieħed b'100 mg ta' avanafil.

Pazjenti li jkollhom sadda fil-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż. stenozi aortika, stenozi subaortika ipertrofica idjopatika) u dawk b'indeboliment sever fil-kontroll awtonomu tal-pressjoni tad-demem jistgħu jkunu partikolarment sensitivi għall-azzjonijiet ta' vażodilataturi fosthom avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Alpha blockers

L-interazzjonijiet emodinamiċi ma' doxazosin u tamsulosin kienu studjati f'individwi b'saħħithom fi studju b'disinn *crossover* fuq żewġ perjodi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'doxazosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 2.5 mmHg u 6.0 mmHg, rispettivament. B'kollox, 7/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'tamsulosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 3.6 mmHg u 3.1 mmHg, rispettivament u 5/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Mediċini kontra l-ipertensjoni għajr alpha blockers

Sar studju kliniku biex jevalwa l-effett ta' avanafil fuq iż-żieda fl-effetti ta' tbaxxija tal-pessjoni tad-demmm ta' prodotti mediċinali magħżula kontra l-ipertensjoni (amlodipine u enalapril). Ir-riżultati wrew tnaqqis massimu medju fil-pessjoni tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru ta' 2/3 mmHg meta mqabbel ma' plaċebo b'enalapril u ta' 1/-1 mmHg b'amlodipine meta ngħata flimkien ma' avanafil. Kien hemm differenza statistikament sinifikanti fit-tnaqqis massimu mil-linja baži fil-pessjoni dijastolika tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru b'enalapril u b'avanafil biss, li reġgħet lura għal-linja baži 4 sigħat wara d-doża ta' avanafil. Fiz-żewġ gruppi, individwu wiehed esperjenza tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mingħajr sintomi ta' ipotensjoni, li rriżolviet ruħha fi żmien siegħa mill-bidu. Avanafil ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine, imma amlodipine żied l-espożizzjoni totali u massima ta' avanafil bi 28% u 60%, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika. Fi studju b'disinn *crossover* bi tliet kuri b'doża unika li evalwa individwi b'saħħithom, it-tnaqqis massimu medju fil-pessjoni dijastolika tad-demmm kien sinifikament akbar wara l-ghoti ta' avanafil flimkien mal-alkoħol milli wara avanafil waħdu (3.2 mmHg) jew bl-alkoħol waħdu (5.0 mmHg) (ara sezzjoni 4.4).

Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kombinazzjonijiet ta' avanafil u inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal bi problema tal-erezzjoni tal-pene ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

Avanafil huwa substrat ta' u jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP3A4. Studji wrew li prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4 jistgħu jżidu l-espożizzjoni għal avanafil (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

Ketoconazole (400 mg kuljum), inibitur selettiv u qawwi ħafna ta' CYP3A4, b'doża waħda ta' 50 mg żied is- C_{max} u l-espożizzjoni (AUC) ta' avanafil ekwivalenti għal 3 darbiet u 14-il darba rispettivament u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), inibitur qawwi ħafna ta' CYP3A4, li jinibixxi wkoll lil CYP2C9, b'doża waħda żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil 50 mg, ugwali għal madwar darbtejn u 13-il darba, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Inibituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (eż. itraconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, u telithromycin) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, l-ghoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 huwa kontraindikant (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Erythromycin (500 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP3A4, żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg ugwali għal madwar darbtejn u 3 darbiet, rispettivament, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 8 sigħat. Inibituri moderati oħra ta' CYP3A4 (eż. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, id-doża massima rakkomandata ta' avanafil hija ta' 100 mg, mhux iktar

minn darba kull 48 siegħa għal pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti, ara sezzjoni 4.2.

Għalkemm ma g'ewx studjati interazzjonijiet speċifiċi, inibituri oħra ta' CYP3A4, inkluż il-meraq tal-*grapefruit* x'aktarx iżidu l-espożizzjoni għal avanafil. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jevitaw li jieħdu l-meraq tal- *grapefruit* fl-24 siegħa qabel ma jieħdu avanafil.

Substrat ta' CYP3A4

Amlodipine (5 mg kuljum) żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg b'madwar 28% u 60%, rispettivament. Dan it-tibdil fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament sinifikanti. Ma kien hemm l-ebda effett ta' doża unika ta' avanafil fuq il-livelli ta' amlodipine fil-plażma.

Għalkemm l-interazzjonijiet speċifiċi ta' avanafil ma' rivaroxaban u apixaban (it-tnejn substrati ta' CYP3A4) ma g'ewx studjati, mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni.

Indutturi taċ-ċitokromu P450

L-effett potenzjali tal-indutturi ta' CYP, speċjalment indutturi ta' CYP3A4 (eż. bosentan, carbamazepine, efavirenz, phenobarbital u rifampicin) fuq il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' avanafil ma giex evalwat. L-użu konkomitanti ta' avanafil u induttur ta' CYP mhuwiex rakkomandat peress li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' avanafil.

Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450

Fi studji *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, avanafil wera potenzjal negligibbli għal interazzjoni bejn il-mediċini ma' CYP1A1/2, 2A6, 2B6 u 2E1. Barra minn hekk, il-metaboliti ta' avanafil (M4, M16 u M27), urew ukoll inibizzjoni minima ta' CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4. Abbażi ta' din id-dejta, avanafil mhux mistenni li jkollu effett sinifikanti fuq prodotti mediċinali oħra metabolizzati b'dawn l-enzimi.

Peress li d-dejta *in vitro* identifikat interazzjonijiet potenzjali ta' avanafil ma' CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 u 3A4, studji kliniċi ulterjuri li użaw omeprazole, rosiglitazone u desipramine ma wrew l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti ma' CYPs 2C19, 2C8/9 u 2D6.

Induzzjoni taċ-ċitokromu P450

L-induzzjoni potenzjali ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4 permezz ta' avanafil evalwata f'epatociti primarji tal-bniedem *in vitro* ma wriet l-ebda interazzjoni potenzjali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Trasportaturi

Riżultati *in vitro* għal avanafil urew potenzjal modest li jaġixxi bħala substrat ta' P-gp u inibitur ta' P-gp b'digoxin bħala substrat f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi mill-konċentrazzjoni intestinali kkalkulata. Il-potenzjal ta' avanafil li jinterferixxi mat-trasport ta' prodotti mediċinali oħra medjati b'P-gp mhux magħruf.

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil jista' jkun inibitur ta' BCRP. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil mhuwiex inibitur ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 u BSEP.

L-impatt ta' avanafil fuq trasportaturi oħra mhuwiex magħruf.

Riociguat

Studji ta' qabel l-użu kliniku urew effett addittiv ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistemika meta inibituri ta' PDE5 ingħataw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, riociguat wera li jkabbar l-effetti ipotensivi ta' inibituri ta' PDE5. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' effett kliniku favorevoli mill-għoti tagħhom flimkien fil-popolazzjoni studjata. L-użu flimkien ta' riociguat u inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' avanafil f'nisa tqal. Studji f'animali ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas, jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' avanafil waqt it-treddigh.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-motilità jew il-morfologija tal-isperma wara doži orali waħdiena ta' 200 mg ta' avanafil f'voluntiera b'saħħithom.

Fi prova klinika li saret f'voluntiera b'saħħithom u irġiel adulti b'disfunzjoni erettile ħafifa, l-għoti ta' doži orali kuljum ta' avanafil 100 mg fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ma kienx assoċjat ma xi effetti mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-koncentrazzjoni, l-għadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-hila għas-sewqan u t-thaddim ta' magni

Spedra għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Peress li kien hemm rapporti ta' sturdament u tibdil fil-vista fil-provi kliniċi b'avanafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreagixxu għal Spedra qabel ma jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Spedra huwa bbażat fuq 2,566 individwu esposti għal avanafil matul il-programm ta' żvilupp kliniku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati fl-istudji kliniċi kienu wġiġh ta' ras, fwawar, kongestjoni fl-immieher u fis-*sinus* u wġiġh fid-dahar. L-avvenimenti avversi ġenerali u r-reazzjonijiet avversi għall-individwi li kienu qed jirċievu kura b'avanafil kienu aktar frekwenti f'individwi b'Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (Body Mass Index (BMI)) < 25 (individwi b'BMI normali).

Fl-istudju kliniku fit-tul, il-perċentwali ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet avversi naqas hekk kif it-tul tal-espożizzjoni żdied.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taħt telenka r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Influenza Nasofaringite
Disturbi fis-sistema immunitarja			Allergija stagjonali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Gotta
Disturbi psikjatriċi			Insomnija Egakulazzjoni prematura

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
			Reazzjonijiet emozzjonali barra mill-kuntest
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament Ngħas Ugħigh ta' ras minħabba s-sinus	Iperattività psikomotorili
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra	
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	Angina pectoris Takikardja
Disturbi vaskulari	Fwawar	Fwawar	Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Kongestjoni fl-imnieher	Kongestjoni fis-sinus Dispneja mal-istrapazz	Tnixxija mill-imnieher Kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Epistassi
Disturbi gastro-intestinali		Dispepsja Dardir Rimettar Skumdità fl-istonku	Ħalq xott Gastrite Ugħigh addominali fil-parti t'isfel Dijarrea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Raxx
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fid-dahar Ebusija fil-muskoli	Ugħigh fil-ġnub Majalġja Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disturbi fil-pene: Erezzjoni spontanja tal-pene Ħakk ġenitali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja	Astenja Ugħigh fis-sider Mard bħal tal-influenza Edema periferali
Investigazzjonijiet		Żieda fl-enzima epatika Elettrokardjogram ma anormali Żieda fir-rata tal-qalb	Żieda fil-pressjoni tad-demmm Preżenza ta' demm fl-awrina Mormuriju tal-qalb Żieda fl-antiġen specifiku għall-prostata Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demmm Żieda fil-kreatinina fid-demmm Żieda fit-temperatura tal-ġisem

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula osservati b'inibituri oħra ta' PDE5

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smiġh f'daqqa kienu rrapportati f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapiżmu f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorragija fil-pene f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Il-frekwenzi għal avanafil mhumiex magħrufa.

Ipotensjoni kienet irrappurtata wara t-tqegħid fis-suq b'inibituri oħra ta' PDE5, u sturdament, sintomu ikkawżat b'mod komuni minn tnaqqis fil-pressure tad-demem, ġie rrapportat fi provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Inġhataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'saħħithom u ngħataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawm li dehru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'każijiet ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu adottati l-miżuri standard ta' appoġġ kif mehtieg. Id-dijalisi fil-kliewi mhijiex mistennija taċċellera t-tneħħija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jiġix eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi; Mediċini użati għall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avanafil huwa inibitur riversibbli, selettiv ħafna u qawwi ta' phosphodiesterase tat-tip 5 speċifiku għal cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Meta stimolazzjoni sesswali tikkawża r-rilaxx lokali tal-ossidu nitriku, l-inibizzjoni tal-PDE5 permezz ta' avanafil tipproduċi żieda fil-livelli ta' cGMP fil-*corpus cavernosum* tal-pene. Dan jirriżulta fir-rilassament tal-muskoli involontarji u d-dħul ta' demm fit-tessut tal-pene, u b'hekk jipproduċi erezzjoni. Avanafil ma jkollux effett jekk ma jkunx hemm stimolazzjoni sesswali.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li avanafil huwa selettiv ħafna għal PDE5. L-effett tiegħu huwa aktar qawwi fuq PDE5 milli fuq phosphodiesterases magħrufa oħra (> 100 darba aktar għal PDE6; > 1,000 darba aktar għal PDE4, PDE8 u PDE10; > 5,000 darba aktar għal PDE2 u PDE7; > 10,000 darba aktar għal PDE1, PDE3, PDE9, u PDE11). Avanafil huwa > 100 darba aktar qawwi għal PDE5 milli għal PDE6, li jinstab fir-retina u huwa responsabbli mill-fototruduzzjoni. Is-selettività ta' madwar 20,000 darba aktar għal PDE5 kontra PDE3, enzima li tinstab fil-qalb u fil-vini u l-arterji, hija importanti għaliex PDE3 huwa involut fil-kontroll tal-kontrazzjonijiet tal-qalb.

Fi studju ta' plethysmography (RigiScan) tal-pene, avanafil 200 mg ipproduċa erezzjonijiet meqjusa suffiċjenti għall-penetrazzjoni (riġidità ta' 60% permezz ta' RigiScan) f'xi rġiel minn 20 minuta wara l-għoti tad-doża u r-rispons ġenerali ta' dawn l-individwi għal avanafil kien statistikament sinifikanti, meta mqabbel ma' placebo, fl-intervall ta' hin ta' 20-40 minuta.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi provi kliniċi, avanafil kien evalwat għall-effett tiegħu fuq il-kapaċità li rġiel bi problema tal-erezzjoni tal-pene (ED) jiksbu u jzommu erezzjoni suffiċjenti għal attività sesswali sodisfaċenti. Avanafil kien evalwat f' 4 provi paralleli ta' gruppi, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, li damu għaddejnin 3 xhur fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, f'pazjenti bid-dijabete tat-Tip 1 jew tat-Tip 2 u ED, u f'pazjenti b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati. Ir-raba' studju sħarreg meta jibda jaħdem avanafil f'żewġ dożi (100 u 200 mg) mil-lat ta' proporzjon ta' kull individwu li ipprova jkollu rapport sesswali li wassal għal rapport sesswali sodisfaċenti komplut. Kien hemm total ta' 1774 pazjent li rċewew avanafil, li ttiehed kif meħtieġ f'doži ta' 50 mg (studju wiehed), 100 mg, u 200 mg (erba' studji), rispettivament. Il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jieħdu doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju madwar nofs siegħa qabel il-bidu tal-attività sesswali. Fir-raba' studju il-pazjenti kienu inkuraġġati jippruvaw rapport sesswali madwar kwarta wara li ħadu d-doża, sabiex jiġi evalwat l-effett erettoġeniku ta' avanafil, meta jittiehed hekk kif meħtieġ, b'doża ta' 100 u 200 mg.

Barra minn hekk, sottogrupp ta' pazjenti ħa sehem fi prova ta' estensjoni *open-label* b'493 pazjent li kienu qed jirċievu avanafil għal mill-anqas 6 xhur u 153 pazjent għal mill-anqas 12-il xahar. Fil-bidu l-pazjenti kienu assenjati għal avanafil 100 mg u fi kwalunkwe punt matul il-prova, setgħu jitolbu biex id-doża tagħhom ta' avanafil tiżdied għal 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg abbażi tar-rispons individwali tagħhom għall-kura.

Fil-provi kollha, kien osservat titjib statistikament sinifikanti fil-kejl kollu tal-effikaċja primarja għat-tliet doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo. Dawn id-differenzi nżammu b'kura fit-tul (skond l-istudji tal-popolazzjoni globali b'ED, f'pazjenti dijabetiċi li jbatu minn ED u f'irġiel b'ED wara prostatektomija bilaterali radikali li ssalva n-nervituri u fi prova estiża *open-label*).

Fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 47%, 58%, u 59% għall-gruppi li ħadu avanafil 50 mg, 100 mg, u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 28% għall-placebo.

F'irġiel bid-dijabete mellitus tat-Tip 1 jew tat-Tip 2, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 34% u 40% għall-gruppi li ħadu avanafil 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 21% għall-grupp li ħa l-placebo.

F'irġiel b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 23% u 26% għall-gruppi li ħadu avanafil ta' 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 9% għall-placebo.

Fl-istudju dwar kemm Idum biex jaħdem, avanafil were titjib statistikament sinifikanti fil-varjabbli dwar l-effikaċja primarja (medja tal-proporzjon għal kull individwu li kellu rispons ta' suċċess mal-hin wara li tingħata d-doża, mal-Profil tal-Laqqgħa Sesswali 3 –SEP3) meta mqabbel mal-placebo, li wassal għal rapport sesswali ta' suċċess f'24.71% tal-attentati għad-doża ta' 100 mg u 28.18% għad-doża ta' 200 mg wara madwar 15-il minuta wara d-doża meta mqabbla ma' 13.78% għal placebo.

Fil-provi pivotali kollha ta' avanafil, il-perċentwali ta' tentattivi ta' kopulazzjoni b'suċċess kien konsiderevolment ogħla għad-doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo għal tentattivi fl-intervalli kollha ta' hin osservati wara l-għoti tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Spedra f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika għal problema tal-erezzjoni tal-pene (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Avanafil jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, b' T_{max} medjan ta' nofs siegħa għal 45 minuta. Il-farmakokinetika tiegħu hija proporzjonali mad-doża fuq il-medda rakkomandata tad-doża. Jiġi eliminat prinċipalment b'metaboliżmu fil-fwied (prinċipalment CYP3A4). L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole u ritonavir) huwa assoċjat ma' żieda fl-espożizzjoni ta' avanafil fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Avanafil għandu *half-life* terminali ta' madwar 6-17-il siegħa.

Assorbiment

Avanafil jiġi assorbit malajr. Il-koncentrazzjonijiet massimi osservati fil-plażma jintlaħqu fi żmien 0.5 sa 0.75 siegħa wara doża orali fl-istat sajjem. Meta avanafil jittiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham, ir-rata ta' assorbiment titnaqqas b'dewmien medju fit- T_{max} ta' 1.25 siegħa u tnaqqis medju fis- C_{max} ta' 39% (200 mg). Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-limitu ta' espożizzjoni (AUC). It-tibdil żgħir fis- C_{max} ta' avanafil huwa meqjus li huwa ta' importanza klinika minima.

Distribuzzjoni

Avanafil jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma. It-twaħħil mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet totali tas-sustanza attiva, l-età, il-funzjoni tal-kliwi u l-fwied. Avanafil ma nstabx li jakkumula fil-plażma meta ngħata f'doži ta' 200 mg darbtejn kuljum fuq 7 ijiem. Abbażi tal-kejl ta' avanafil fis-semen ta' voluntiera b'saħħithom 45-90 minuta wara l-għoti tad-doża, anqas minn 0.0002% tad-doża mogħtija tista' tidher fis-semen tal-pazjenti.

Bijotrasformazzjoni

Avanafil jitneħħa primarjament mill-isoenzimi mikrosomali epatiċi CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri). Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma tal-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni, M4 u M16, huma ta' madwar 23% u 29% dak tal-kompost prinċipali, rispettivament. Il-metabolit M4 juri profil ta' selettività għal phosphodiesterase simili għal dak ta' avanafil u qawwa inibitorja *in vitro* għal PDE5 ta' 18% dik ta' avanafil. Għalhekk, M4 jirrappreżenta madwar 4% tal-attività farmakoloġika totali. Il-metabolit M16 kien inattiv kontra PDE5.

Eliminazzjoni

Avanafil jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Wara l-għoti orali, avanafil jiġi eliminat bhala metaboliti b'mod predominanti fl-ippurgar (madwar 63% tad-doża orali li tingħata) u ftit anqas fl-awrina (madwar 21% tad-doża orali li tingħata).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Pazjenti akbar fl-età (aktar minn 65 sena) kellhom espożizzjoni komparabbli ma' dik li dehret f'pazjenti iżgħar (18-45 sena). Madankollu, dejta dwar individwi 'l fuq minn 70 sena hija limitata.

Indeboliment fil-kliwi

F'individwi b'indeboliment fil-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina ≥ 50 - < 80 mL/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 - < 50 mL/min), il-farmakokinetika ta' doża unika ta' avanafil ta' 200 mg ma mbidlitx. M'hemmx dejta disponibbli għal individwi b'insuffiċjenza fil-kliwi severa jew b'mard fil-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi.

Indeboliment fil-fwied

Individwi b'indeboliment fil-fwied ħafif (Child-Pugh A) kellhom espożizzjoni komparabbli għal individwi b'funzjoni epatika normali meta ngħatat doża unika ta' 200 mg ta' avanafil.

L-espożizzjoni 4 sigħat wara l-għoti tad-doża kienet aktar baxxa f'individwi b'indeboliment fil-fwied moderat (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni epatika normali wara 200 mg ta' avanafil. Il-koncentrazzjoni massima u l-espożizzjoni kienet simili għal dik osservata wara li individwi b'funzjoni epatika normali rċevew doża effikaċi ta' avanafil ta' 100 mg.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi prova dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri tal-firien, tnaqqis fil-fertilità u l-motilità tal-isperma, tibdil fiċ-ċikli estruwi, u żieda fil-perċentwali ta' sperma anormali seħħew f' 1000 mg/kg/jum, doża li kkawżat ukoll tossiċità parentali fl-irġiel u n-nisa ttrattati. Ma kienu nnotati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-parametri tal-isperma f' doži sa 300 mg/kg/jum (fil-firien irġiel b' espożizzjoni 9 darbiet aktar mill-espożizzjoni umana fuq l-AUC mhux marbut f' doża ta' 200 mg). Ma kienx hemm sejbiet testikulari relatati mal-kura fil-ġrieden jew fil-firien li rċevew kura b' doži sa 600 jew 1000 mg/kg/jum għal sentejn, u l-ebda sejbiet testikulari fil-klieb li rċevew kura b' avanafil għal 9 xhur f' espożizzjoni 110 darbiet akbar mill-espożizzjoni umana fid-Doża Massima Rakkomandata fil-Bniedem (MRHD).

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġeniċità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oġġla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Fumaric acid
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, low substituted
Calcium carbonate
Magnesium stearate
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PCTFE/Aluminju jew PVC/PVDC/Aluminju b' sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f' kartun ta' 4 pilloli x1, 8 pilloli x1 u 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ma hemm l-ebda rekwiziti speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
1, Avenue de la Gare,
L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 23 t'April 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 100 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 100 mg ta' avanafil.

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ovali sofor ċari, immarkati b'“100” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Użu f'irgiel adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg li tittiehed kif meħtieġ madwar kwarta sa' nofs siegħa qabel attività sesswali (ara sezzjoni 5.1). Abbażi tal-effikaċja u t-tollerabbiltà individwali, id-doża tista' tiżdied għal doża massima ta' 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg. Il-frekwenza tad-doża massima rakkomandata hija ta' doża waħda kuljum. Huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali għal rispons għall-kura.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti aktar anzjani. Id-dejta disponibbli f'pazjenti aktar anzjani ta' 70 sena u aktar hija limitata.

Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min). Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-kliewi ħafif jew moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min iżda < 80 mL/min) li ħadu sehem fl-istudji fil-fażi 3 wrew tnaqqis fl-effikaċja meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment fil-fwied

Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child Pugh klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-fwied minn ħafif għal moderat (Child-Pugh klassi A jew B) għandhom jibdeu kura bl-aktar doża minima effikaċi u l-pożoloġija għandha tiġi aġġustata skont it-tolleranza.

Użu f'irġiel bid-dijabete

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti dijabetiċi.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Spedra fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-ġhoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura konkomitanti b'inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil), id-doża massima rakkomandata ta' avanafil ma għandhiex taqbeż 100 mg, b'intervall ta' mill-anqas 48 siegħa bejn id-doži (ara sezzjoni 4.5).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jekk Spedra jittiehed mal-ikel, il-bidu tal-attività jista' jiġi ttardjat meta mqabbel mal-istat sajjem (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donaturi ta' ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5 - *type 5 phosphodiesterase inhibitors*), inkluż avanafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat huwa kontraindikata minhabba li hemm il-possibbiltà li jwassal għal sintomi ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.5).

It-tobba għandhom iqisu r-riskju kardijaku potenzjali ta' attività sesswali f'pazjenti b'mard kardjovaskulari pre-eżistenti qabel ma jagħtu Spedra.

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

- F'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku, puplesija, jew aritmija ta' periklu għall-ħajja fl-aħħar 6 xhur;
- F'pazjenti b'ipotensjoni (pressjoni baxxa) waqt il-mistrieħ (pressjoni tad-demmm < 90/50 mmHg) jew b'ipertensjoni (pressjoni għolja) (pressjoni tad-demmm > 170/100 mmHg);
- F'pazjenti b'angina mhuxstabbli, angina waqt attività sesswali, jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kategorizzata bħala ta' Klassi 2 jew aktar mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York.

Pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child-Pugh C).

Pazjenti b'indeboliment fil-kliwi sever (tnehhija tal-kreatinina < 30 mL/min).

Pazjenti li għandhom telf tal-vista f'għajn waħda minhabba newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION), irrispettivament minn jekk dan l-episodju kienx marbut jew le ma' espożizzjoni preċedenti għal inibitur ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'disturbi ereditarji magħrufa ta' degenerazzjoni tar-retina.

Pazjenti li jkunu qed jużaw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (inkluż ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għandha tittieħed l-istorja medika u għandu jsir eżami fiżiku biex issir id-dijanjsi ta' problema fl-erezzjoni tal-pene u biex jiġu identifikati l-fatturi li potenzjalment qed jikkawżawha, qabel ma tiġi kkunsidrata kura farmakoloġika.

Status kardjovaskulari

Qabel ma tinbeda kwalunkwe kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene it-tobba għandhom jikkunsidraw l-istatus kardjovaskulari tal-pazjenti tagħhom peress li hemm grad ta' riskju kardjaku marbut mal-attività sesswali (ara sezzjoni 4.3). Avanafil għandu proprjetajiet vażodilatatorji, li jirriżultaw fi tnaqqis ħafif u temporanju fil-pessjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.5), u b'hekk iżid l-effett ipotensiv tan-nitrati (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug, eż. stenozi aortika u stenozi subaortika ipertrofika idjopatika, jistgħu jkunu sensitivi għall-azzjoni tal-vażodilataturi, inklużi l-inibituri ta' PDE5.

Prijapiżmu

Pazjenti li jkollhom erezzjonijiet li jdumu 4 sigħat jew aktar (prijapiżmu) għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu assistenza medika immedjata. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ittrattat minnufih, jista jkun hemm ħsara fit-tessut tal-pene u impotenza permanenti. Avanafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrozi kavernożali jew il-marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jistgħu jippreddisponuhom għall-prijapiżmu (bħal anemija tas-*sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Problemi fil-vista

Kien hemm rapporti ta' difetti fil-vista, li jinkludu Korjoretinopatija Seruża Ċentrali (CSCR, Central Serous Chorioretinopathy) u każijiet ta' newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) b'rabta mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Il-pazjent għandu jiġi avżat li f'każ ta' effetti f'daqqa fuq il-vista għandu jieqaf jieħu Spedra u jikkonsulta tabib minnufih (ara sezzjoni 4.3).

Effett fuq il-fsada

Studji *in vitro* bi plejtlits umani jindikaw li weħidhom l-inibituri ta' PDE5 ma għandhom l-ebda effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda f'dozi supratherapewtiċi jżidu l-effett antiaggregatorju tad-donatur tal-ossidu nitriku sodium nitroprusside. Fil-bnedmin, l-inibituri ta' PDE5 ma jidhrux li jaffettwaw iż-żieda fil-ħin ta' fsada weħidhom jew f'kombinazzjoni ma' aċidu aċetilsaliciliku.

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà tal-ġhoti ta' avanafil lil pazjenti b'disturbi ta' fsada jew b'ulċerazzjoni peptika attiva. Għalhekk, avanafil għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskju.

Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieqfu jieħdu inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, u jfittxu attenzjoni medika minnufih f'każ ta' tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa. Dawn l-avvenimenti, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn żarżir fil-widnejn u sturdament, ġew irrapportati b'rabta temporanja mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Mhuwiex possibbli li jiġi stabbilit jekk dawn l-avvenimenti humiex relatati direttament mal-użu ta' inibituri ta' PDE5 jew ma' fatturi oħra.

Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

L-użu konkomitanti ta' imblokkaturi alpha u avanafil jista jwassal għal ipotensjoni sintomatika f'xi pazjenti minħabba żieda fl-effetti vażodilatatorji (ara sezzjoni 4.5). Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil dawn li ġejjin:

- Il-pazjenti jridu jkunu stabbli fuq terapija b' *alpha blockers* qabel ma jinbeda Spedra. Pazjenti li juru instabbiltà emodinamika fuq terapija b' *alpha blocker* biss huma f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa sintomatika bl-użu konkomitanti ta' avanafil.
- F'dawk il-pazjenti li huma stabbli fuq terapiji b' *alpha blocker*, avanafil għandu jinbeda fl-aktar doża baxxa ta' 50 mg.
- F'dawk il-pazjenti li diġà qegħdin jiehdu doża ottimizata ta' Spedra, it-terapija b'imblokkatur alpha għandha tinbeda fl-aktar doża baxxa. Żieda gradwali fid-doża ta' *alpha blocker* ista' tkun marbuta ma' tnaqqis ulterjuri fil-pressjoni tad-demem meta jittiehed avanafil.
- Is-sigurtà tal-użu kkombinat ta' avanafil u *alpha blockers* tista' tiġi affettwata minn fatturi oħra, inkluż it-tnaqqis fil-volum intravaskulari u prodotti mediċinali oħra kontra l-ipertensjoni.

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-għoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, bħal ketoconazole jew ritonavir huwa kontraindikata, ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5.

Użu konkomitanti ta' kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Spedra ma' inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti, ma għewx studjati. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex ma jiddux Spedra f'dawn il-kombinazzjonijiet.

Użu konkomitanti tal-alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li l-użu ta' avanafil flimkien mal-alkoħol jista' jżid il-probabbiltà ta' ipotensjoni, sturdament, jew sinkope. It-tobba għandhom ukoll jgħarrfu lill-pazjenti dwar x'għandhom jagħmlu fil-każ ta' sintomi ta' ipotensjoni posturali.

Popolazzjonijiet mhux studjati

Avanafil ma għewx evalwat f'pazjenti bi problema tal-erezzjoni tal-pene minhabba korriment fis-sinsla jew b'disturbi newroloġiċi oħra u f'individwi b'indeboliment fil-kliewi jew fil-fwied sever.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

Nitrati

Avanafil intwera li jżid l-effetti ipotensivi tan-nitrati meta mqabbel ma' placebo f'individwi b'saħħithom. Dan huwa maħsub li jirriżulta mill-effetti kombinati tan-nitrati u avanafil fuq ir-rotta tal-ossidu nitriku/cGMP. Għalhekk, l-għoti ta' avanafil lil pazjenti li jkunu qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donatur tal-ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) huwa kontraindikata. F'pazjent li jkun ha avanafil fl-aħħar 12-il siegħa, meta l-għoti ta' nitrat ikun meqjus medikament neċessarju f'sitwazzjoni ta' periklu għall-ħajja, il-probabbiltà ta' tnaqqis sinifikanti u potenzjalment perikoluż fil-pressjoni tad-demem tiżdied. F'ċirkostanzi bħal dawn, in-nitrati għandhom jingħataw biss taħt superviżjoni medika stretta b'monitoraġġ emodinamiku adegwat (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem

Bħala vażodilatatur, avanafil jista' jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem. Jekk Spedra jintuża flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor li jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem, l-effetti addittivi jistgħu jwasslu għal ipotensjoni sintomatika (eż. sturdament, sinkope jew kważi sinkope). Fi provi kliniċi ta' fażi III ma għewx osservati l-ebda avveniment ta' "ipotensjoni" iżda kienu osservati episodji okkażjonali ta' "sturdament" (ara sezzjoni 4.8). Fil-provi kliniċi tal-fażi III kien osservat episodju wieħed ta' "sinkope" bi placebo u episodju wieħed b'100 mg ta' avanafil.

Pazjenti li jkollhom sadda fil-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż. stenozi aortika, stenozi subaortika ipertrofica idjopatika) u dawk b'indeboliment sever fil-kontroll awtonomu tal-pressjoni tad-demem jistgħu jkunu partikolarment sensitivi għall-azzjonijiet ta' vażodilataturi fosthom avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Alpha blockers

L-interazzjonijiet emodinamiċi ma' doxazosin u tamsulosin kienu studjati f'individwi b'saħħithom fi studju b'disinn *crossover* fuq żewġ perjodi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'doxazosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 2.5 mmHg u 6.0 mmHg, rispettivament. B'kollox, 7/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'tamsulosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 3.6 mmHg u 3.1 mmHg, rispettivament u 5/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ghoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Mediċini kontra l-ipertensjoni għajr alpha blockers

Sar studju kliniku biex jevalwa l-effett ta' avanafil fuq iż-żieda fl-effetti ta' tbaxxija tal-pessjoni tad-demmm ta' prodotti mediċinali magħżula kontra l-ipertensjoni (amlodipine u enalapril). Ir-riżultati wrew tnaqqis massimu medju fil-pessjoni tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru ta' 2/3 mmHg meta mqabbel ma' plaċebo b'enalapril u ta' 1/-1 mmHg b'amlodipine meta ngħata flimkien ma' avanafil. Kien hemm differenza statistikament sinifikanti fit-tnaqqis massimu mil-linja baži fil-pessjoni dijastolika tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru b'enalapril u b'avanafil biss, li reġgħet lura għal-linja baži 4 sigħat wara d-doża ta' avanafil. Fiz-żewġ gruppi, individwu wiehed esperjenza tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mingħajr sintomi ta' ipotensjoni, li rriżolviet ruħha fi żmien siegħa mill-bidu. Avanafil ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine, imma amlodipine żied l-espożizzjoni totali u massima ta' avanafil bi 28% u 60%, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika. Fi studju b'disinn *crossover* bi tliet kuri b'doża unika li evalwa individwi b'saħħithom, it-tnaqqis massimu medju fil-pessjoni dijastolika tad-demmm kien sinifikament akbar wara l-ghoti ta' avanafil flimkien mal-alkoħol milli wara avanafil waħdu (3.2 mmHg) jew bl-alkoħol waħdu (5.0 mmHg) (ara sezzjoni 4.4).

Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kombinazzjonijiet ta' avanafil u inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal bi problema tal-erezzjoni tal-pene ma g'ewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

Avanafil huwa substrat ta' u jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP3A4. Studji wrew li prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4 jistgħu jżidu l-espożizzjoni għal avanafil (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

Ketoconazole (400 mg kuljum), inibitur selettiv u qawwi ħafna ta' CYP3A4, b'doża waħda ta' 50 mg żied is- C_{max} u l-espożizzjoni (AUC) ta' avanafil ekwivalenti għal 3 darbiet u 14-il darba rispettivament u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), inibitur qawwi ħafna ta' CYP3A4, li jinibixxi wkoll lil CYP2C9, b'doża waħda żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil 50 mg, ugwali għal madwar darbtejn u 13-il darba, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Inibituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (eż. itraconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, u telithromycin) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, l-ghoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Erythromycin (500 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP3A4, żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg ugwali għal madwar darbtejn u 3 darbiet, rispettivament, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 8 sigħat. Inibituri moderati oħra ta' CYP3A4 (eż. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, id-doża massima rakkomandata ta' avanafil hija ta' 100 mg, mhux iktar

minn darba kull 48 siegħa għal pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti, ara sezzjoni 4.2.

Għalkemm ma g'ewx studjati interazzjonijiet speċifiċi, inibituri oħra ta' CYP3A4, inkluż il-meraġ tal-*grapefruit* x'aktarx iżidu l-espożizzjoni għal avanafil. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jevitaw li jieħdu l-meraġ tal-*grapefruit* fl-24 siegħa qabel ma jieħdu avanafil.

Substrat ta' CYP3A4

Amlodipine (5 mg kuljum) żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg b'madwar 28% u 60%, rispettivament. Dan it-tibdil fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament sinifikanti. Ma kien hemm l-ebda effett ta' doża unika ta' avanafil fuq il-livelli ta' amlodipine fil-plażma.

Għalkemm l-interazzjonijiet speċifiċi ta' avanafil ma' rivaroxaban u apixaban (it-tnejn substrati ta' CYP3A4) ma g'ewx studjati, mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni.

Indutturi taċ-ċitokromu P450

L-effett potenzjali tal-indutturi ta' CYP, speċjalment indutturi ta' CYP3A4 (eż. bosentan, carbamazepine, efavirenz, phenobarbital u rifampicin) fuq il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' avanafil ma giex evalwat. L-użu konkomitanti ta' avanafil u induttur ta' CYP mhuwiex rakkomandat peress li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' avanafil.

Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450

Fi studji *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, avanafil wera potenzjal negligibbli għal interazzjoni bejn il-mediċini ma' CYP1A1/2, 2A6, 2B6 u 2E1. Barra minn hekk, il-metaboliti ta' avanafil (M4, M16 u M27), urew ukoll inibizzjoni minima ta' CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4. Abbażi ta' din id-dejta, avanafil mhux mistenni li jkollu effett sinifikanti fuq prodotti mediċinali oħra metabolizzati b'dawn l-enzimi.

Peress li d-dejta *in vitro* identifikat interazzjonijiet potenzjali ta' avanafil ma' CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 u 3A4, studji kliniċi ulterjuri li użaw omeprazole, rosiglitazone u desipramine ma wrew l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti ma' CYPs 2C19, 2C8/9 u 2D6.

Induzzjoni taċ-ċitokromu P450

L-induzzjoni potenzjali ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4 permezz ta' avanafil evalwata f'epatociti primarji tal-bniedem *in vitro* ma wriet l-ebda interazzjoni potenzjali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Trasportaturi

Riżultati *in vitro* għal avanafil urew potenzjal modest li jaġixxi bħala substrat ta' P-gp u inibitur ta' P-gp b'digoxin bħala substrat f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi mill-konċentrazzjoni intestinali kkalkulata. Il-potenzjal ta' avanafil li jinterferixxi mat-trasport ta' prodotti mediċinali oħra medjati b'P-gp mhux magħruf.

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil jista' jkun inibitur ta' BCRP. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil mhuwiex inibitur ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 u BSEP.

L-impatt ta' avanafil fuq trasportaturi oħra mhuwiex magħruf.

Riociguat

Studji ta' qabel l-użu kliniku urew effetti addittivi ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistemika meta inibituri ta' PDE5 ingħataw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, riociguat wera li jkabbar l-effetti ipotensivi ta' inibituri ta' PDE5. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' effetti kliniku favorevoli mill-ġoti tagħhom flimkien fil-popolazzjoni studjata. L-użu flimkien ta' riociguat u inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' avanafil f'nisa tqal. Studji f'animali ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas, jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' avanafil waqt it-treddigh.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-motilità jew il-morfologija tal-isperma wara doži orali waħdiena ta' 200 mg ta' avanafil f'voluntiera b'saħħithom.

Fi prova klinika li saret f'voluntiera b'saħħithom u irġiel adulti b'disfunzjoni erettile ħafifa, l-ġhoti ta' doži orali kuljum ta' avanafil 100 mg fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ma kienx assoċjat ma xi effett mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-koncentrazzjoni, l-ġhadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-hila għas-sewqan u t-thaddim ta' magni

Spedra għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Peress li kien hemm rapporti ta' sturdament u tibdil fil-vista fil-provi kliniċi b'avanafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreagixxu għal Spedra qabel ma jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Spedra huwa bbażat fuq 2,566 individwu esposti għal avanafil matul il-programm ta' żvilupp kliniku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati fl-istudji kliniċi kienu wġiġh ta' ras, fwawar, kongestjoni fl-immieħer u fis-*sinus* u wġiġh fid-dahar. L-avvenimenti avversi ġenerali u r-reazzjonijiet avversi għall-individwi li kienu qed jirċievu kura b'avanafil kienu aktar frekwenti f'individwi b'Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (Body Mass Index (BMI)) < 25 (individwi b'BMI normali).

Fl-istudju kliniku fit-tul, il-perċentwali ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet avversi naqas hekk kif it-tul tal-espożizzjoni żdied.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taħt telenka r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa < $1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa < $1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa < $1/1,000$), rari ħafna (< $1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Influenza Nasofaringite
Disturbi fis-sistema immunitarja			Allergija stagjonali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Gotta
Disturbi psikjatriċi			Insomnija Eġakulazzjoni prematura

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
			Reazzjonijiet emozzjonali barra mill-kuntest
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament Ngħas Ugħigh ta' ras minħabba s-sinus	Iperattività psikomotorili
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra	
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	Angina pectoris Takikardja
Disturbi vaskulari	Fwawar	Fwawar	Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Kongestjoni fl-imnieher	Kongestjoni fis-sinus Dispneja mal-istrapazz	Tnixxija mill-imnieher Kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Epistassi
Disturbi gastro-intestinali		Dispepsja Dardir Rimettar Skumdità fl-istonku	Ħalq xott Gastrite Ugħigh addominali fil-parti t'isfel Dijarrea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Raxx
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fid-dahar Ebusija fil-muskoli	Ugħigh fil-ġnub Majalġja Spazmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disturbi fil-pene: Erezzjoni spontanja tal-pene Ħakk ġenitali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja	Astenja Ugħigh fis-sider Mard bħal tal-influwenza Edema periferali
Investigazzjonijiet		Żieda fl-enzima epatika Elettrokardjogram ma anormali Żieda fir-rata tal-qalb	Żieda fil-pressjoni tad-demmm Preżenza ta' demmm fl-awrina Mormuriju tal-qalb Żieda fl-antiġen specifiku għall-prostata Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demmm Żieda fil-kreatinina fid-demmm Żieda fit-temperatura tal-ġisem

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula osservati b'inibituri oħra ta' PDE5

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smiġh f'daqqa kienu rrapportati f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapiżmu f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorragija fil-pene f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Il-frekwenzi għal avanafil mhumiex magħrufa.

Ipotensjoni kienet irrappurtata wara t-tqegħid fis-suq b'inibituri oħra ta' PDE5, u sturdament, sintomu ikkawżat b'mod komuni minn tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, ġie rrapportat fi provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Inġhataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'saħħithom u nġhataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawm li dehru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'każijiet ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu adottati l-miżuri standard ta' appoġġ kif mehtieg. Id-dijalisi fil-kliwi mhijiex mistennija taċċellera t-tneħħija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jiġix eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi; Mediċini użati għall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avanafil huwa inibitur riversibbli, selettiv ħafna u qawwi ta' phosphodiesterase tat-tip 5 speċifiku għal cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Meta stimolazzjoni sesswali tikkawża r-rilaxx lokali tal-ossidu nitriku, l-inibizzjoni tal-PDE5 permezz ta' avanafil tipproduċi żieda fil-livelli ta' cGMP fil-*corpus cavernosum* tal-pene. Dan jirriżulta fir-rilassament tal-muskoli involontarji u d-dħul ta' demm fit-tessut tal-pene, u b'hekk jipproduċi erezzjoni. Avanafil ma jkollux effett jekk ma jkunx hemm stimolazzjoni sesswali.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li avanafil huwa selettiv ħafna għal PDE5. L-effett tiegħu huwa aktar qawwi fuq PDE5 milli fuq phosphodiesterases magħrufa oħra (> 100 darba aktar għal PDE6; > 1,000 darba aktar għal PDE4, PDE8 u PDE10; > 5,000 darba aktar għal PDE2 u PDE7; > 10,000 darba aktar għal PDE1, PDE3, PDE9, u PDE11). Avanafil huwa > 100 darba aktar qawwi għal PDE5 milli għal PDE6, li jinstab fir-retina u huwa responsabbli mill-fototruduzzjoni. Is-selettività ta' madwar 20,000 darba aktar għal PDE5 kontra PDE3, enzima li tinstab fil-qalb u fil-vini u l-arterji, hija importanti għaliex PDE3 huwa involut fil-kontroll tal-kontrazzjonijiet tal-qalb.

Fi studju ta' plethysmography (RigiScan) tal-pene, avanafil 200 mg ipproduċa erezzjonijiet meqjusa suffiċjenti għall-penetrazzjoni (riġidità ta' 60% permezz ta' RigiScan) f'xi rġiel minn 20 minuta wara l-ghoti tad-doża u r-rispons ġenerali ta' dawn l-individwi għal avanafil kien statistikament sinifikanti, meta mqabbel ma' placebo, fl-intervall ta' hin ta' 20-40 minuta.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi provi kliniċi, avanafil kien evalwat għall-effett tiegħu fuq il-kapaċità li rġiel bi problema tal-erezzjoni tal-pene (ED) jiksbu u jzommu erezzjoni suffiċjenti għal attività sesswali sodisfaċenti. Avanafil kien evalwat f' 4 provi paralleli ta' gruppi, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, li damu għaddejnin 3 xhur fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, f'pazjenti bid-dijabete tat-Tip 1 jew tat-Tip 2 u ED, u f'pazjenti b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati. Ir-raba' studju sħarreg meta jibda jaħdem avanafil f'żewġ dożi (100 u 200 mg) mil-lat ta' proporzjon ta' kull individwu li ipprova jkollu rapport sesswali li wassal għal rapport sesswali sodisfaċenti komplut. Kien hemm total ta' 1774 pazjent li rċewew avanafil, li ttiehed kif meħtieġ f'doži ta' 50 mg (studju wiehed), 100 mg, u 200 mg (erba' studji), rispettivament. Il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jieħdu doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju madwar nofs siegħa qabel il-bidu tal-attività sesswali. Fir-raba' studju il-pazjenti kienu inkuraġġati jippruvaw rapport sesswali madwar kwarta wara li ħadu d-doża, sabiex jiġi evalwat l-effett erettoġeniku ta' avanafil, meta jittiehed hekk kif meħtieġ, b'doża ta' 100 u 200 mg.

Barra minn hekk, sottogrupp ta' pazjenti ħa sehem fi prova ta' estensjoni *open-label* b'493 pazjent li kienu qed jirċievu avanafil għal mill-anqas 6 xhur u 153 pazjent għal mill-anqas 12-il xahar. Fil-bidu l-pazjenti kienu assenjati għal avanafil 100 mg u fi kwalunkwe punt matul il-prova, setgħu jitolbu biex id-doża tagħhom ta' avanafil tiżdied għal 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg abbażi tar-rispons individwali tagħhom għall-kura.

Fil-provi kollha, kien osservat titjib statistikament sinifikanti fil-kejl kollu tal-effikaċja primarja għat-tliet doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo. Dawn id-differenzi nżammu b'kura fit-tul (skond l-istudji tal-popolazzjoni globali b'ED, f'pazjenti dijabetiċi li jbatu minn ED u f'irġiel b'ED wara prostatektomija bilaterali radikali li ssalva n-nervituri u fi prova estiża *open-label*).

Fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 47%, 58%, u 59% għall-gruppi li ħadu avanafil 50 mg, 100 mg, u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 28% għall-placebo.

F'irġiel bid-dijabete mellitus tat-Tip 1 jew tat-Tip 2, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 34% u 40% għall-gruppi li ħadu avanafil 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 21% għall-grupp li ħa l-placebo.

F'irġiel b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 23% u 26% għall-gruppi li ħadu avanafil ta' 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 9% għall-placebo.

Fl-istudju dwar kemm Idum biex jaħdem, avanafil were titjib statistikament sinifikanti fil-varjabbli dwar l-effikaċja primarja (medja tal-proporzjon għal kull individwu li kellu rispons ta' suċċess mal-hin wara li tingħata d-doża, mal-Profil tal-Laqqgħa Sesswali 3 –SEP3) meta mqabbel mal-placebo, li wassal għal rapport sesswali ta' suċċess f'24.71% tal-attentati għad-doża ta' 100 mg u 28.18% għad-doża ta' 200 mg wara madwar 15-il minuta wara d-doża meta mqabbla ma' 13.78% għal placebo.

Fil-provi pivotali kollha ta' avanafil, il-perċentwali ta' tentattivi ta' kopulazzjoni b'suċċess kien konsiderevolment ogħla għad-doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo għal tentattivi fl-intervalli kollha ta' hin osservati wara l-ghoti tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Spedra f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika għal problema tal-erezzjoni tal-pene (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Avanafil jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, b' T_{max} medjan ta' nofs siegħa għal 45 minuta. Il-farmakokinetika tiegħu hija proporzjonali mad-doża fuq il-medda rakkomandata tad-doża. Jiġi eliminat prinċipalment b'metaboliżmu fil-fwied (prinċipalment CYP3A4). L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole u ritonavir) huwa assoċjat ma' żieda fl-espożizzjoni ta' avanafil fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Avanafil għandu *half-life* terminali ta' madwar 6-17-il siegħa.

Assorbiment

Avanafil jiġi assorbit malajr. Il-koncentrazzjonijiet massimi osservati fil-plażma jintlaħqu fi żmien 0.5 sa 0.75 siegħa wara doża orali fl-istat sajjem. Meta avanafil jittiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham, ir-rata ta' assorbiment titnaqqas b'dewmien medju fit- T_{max} ta' 1.25 siegħa u tnaqqis medju fis- C_{max} ta' 39% (200 mg). Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-limitu ta' espożizzjoni (AUC). It-tibdil żgħir fis- C_{max} ta' avanafil huwa meqjus li huwa ta' importanza klinika minima.

Distribuzzjoni

Avanafil jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma. It-twaħħil mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet totali tas-sustanza attiva, l-età, il-funzjoni tal-kliwi u l-fwied. Avanafil ma nstabx li jakkumula fil-plażma meta ngħata f'doži ta' 200 mg darbtejn kuljum fuq 7 ijiem. Abbażi tal-kejl ta' avanafil fis-semen ta' voluntiera b'saħħithom 45-90 minuta wara l-għoti tad-doża, anqas minn 0.0002% tad-doża mogħtija tista' tidher fis-semen tal-pazjenti.

Bijotrasformazzjoni

Avanafil jitneħħa primarjament mill-isoenzimi mikrosomali epatiċi CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri). Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma tal-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni, M4 u M16, huma ta' madwar 23% u 29% dak tal-kompost prinċipali, rispettivament. Il-metabolit M4 juri profil ta' selettività għal phosphodiesterase simili għal dak ta' avanafil u qawwa inibitorja *in vitro* għal PDE5 ta' 18% dik ta' avanafil. Għalhekk, M4 jirrappreżenta madwar 4% tal-attività farmakoloġika totali. Il-metabolit M16 kien inattiv kontra PDE5.

Eliminazzjoni

Avanafil jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Wara l-għoti orali, avanafil jiġi eliminat bhala metaboliti b'mod predominanti fl-ippurgar (madwar 63% tad-doża orali li tingħata) u ftit anqas fl-awrina (madwar 21% tad-doża orali li tingħata).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Pazjenti akbar fl-età (aktar minn 65 sena) kellhom espożizzjoni komparabbli ma' dik li dehret f'pazjenti iżgħar (18-45 sena). Madankollu, dejta dwar individwi > 70 sena hija limitata.

Indeboliment fil-kliwi

F'individwi b'indeboliment fil-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina $\geq 50 - < 80$ mL/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina $\geq 30 - < 50$ mL/min), il-farmakokinetika ta' doża unika ta' avanafil ta' 200 mg ma mbidlitx. M'hemmx dejta disponibbli għal individwi b'insuffiċjenza fil-kliwi severa jew b'mard fil-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi.

Indeboliment fil-fwied

Individwi b'indeboliment fil-fwied ħafif (Child-Pugh A) kellhom espożizzjoni komparabbli għal individwi b'funzjoni epatika normali meta ngħatat doża unika ta' 200 mg ta' avanafil.

L-espożizzjoni 4 sigħat wara l-għoti tad-doża kienet aktar baxxa f'individwi b'indeboliment fil-fwied moderat (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni epatika normali wara 200 mg ta' avanafil. Il-koncentrazzjoni massima u l-espożizzjoni kienet simili għal dik osservata wara li individwi b'funzjoni epatika normali rċevew doża effikaċi ta' avanafil ta' 100 mg.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi prova dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri tal-firien, tnaqqis fil-fertilità u l-motilità tal-isperma, tibdil fiċ-ċikli estruwi, u żieda fil-perċentwali ta' sperma anormali seħħew f' 1000 mg/kg/jum, doża li kkawżat ukoll tossiċità parentali fl-irġiel u n-nisa ttrattati. Ma kienu nnotati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-parametri tal-isperma f' doži sa 300 mg/kg/jum (fil-firien irġiel b' espożizzjoni 9 darbjet aktar mill-espożizzjoni umana fuq l-AUC mhux marbut f' doża ta' 200 mg). Ma kienx hemm sejbiet testikulari relatati mal-kura fil-ġrieden jew fil-firien li rċevew kura b' doži sa 600 jew 1000 mg/kg/jum għal sentejn, u l-ebda sejbiet testikulari fil-klieb li rċevew kura b' avanafil għal 9 xhur f' espożizzjoni 110 darbjet akbar mill-espożizzjoni umana fid-Doża Massima Rakkomandata fil-Bniedem (MRHD).

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġeniċità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oġġla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Fumaric acid
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, low substituted
Calcium carbonate
Magnesium stearate
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PCTFE/Aluminju jew PVC/PVDC/Aluminju b' sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f' kartun ta' 2 pilloli x1, 4 pilloli x1, 8 pilloli x1 u 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ma hemm l-ebda rekwiziti speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 23 t'April 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 200 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' avanafil.

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli ovali sofor ċari, immarkati b'“200” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Użu f'irgiel adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 100 mg li tittiehed kif meħtieġ madwar kwarta sa' nofs siegħa qabel attività sesswali (ara sezzjoni 5.1). Abbażi tal-effikaċja u t-tollerabbiltà individwali, id-doża tista' tiżdied għal doża massima ta' 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg. Il-frekwenza tad-doża massima rakkomandata hija ta' doża waħda kuljum. Huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali għal rispons għall-kura.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti aktar anzjani. Id-dejta disponibbli f'pazjenti aktar anzjani ta' 70 sena u aktar hija limitata.

Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi minn ħafif sa moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min). Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-kliewi sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-kliewi ħafif jew moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 mL/min iżda < 80 mL/min) li ħadu sehem fl-istudji fil-fażi 3 wrew tnaqqis fl-effikaċja meta mqabbla ma' dawg b'funzjoni normali tal-kliewi.

Indeboliment fil-fwied

Spedra huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child Pugh klassi C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). Pazjenti b'indeboliment fil-fwied minn ħafif għal moderat (Child-Pugh klassi A jew B) għandhom jibdeu kura bl-aktar doża minima effikaċi u l-pożoloġija għandha tiġi aġġustata skont it-tolleranza.

Użu f'irġiel bid-dijabete

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti dijabetiċi.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Spedra fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-ġhoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5).

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu kura konkomitanti b'inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti (inklużi erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil), id-doża massima rakkomandata ta' avanafil ma għandhiex taqbeż 100 mg, b'intervall ta' mill-anqas 48 siegħa bejn id-doži (ara sezzjoni 4.5).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Jekk Spedra jittiehed mal-ikel, il-bidu tal-attività jista' jiġi ttardjat meta mqabbel mal-istat sajjem (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti li qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donaturi ta' ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5 - *type 5 phosphodiesterase inhibitors*), inkluż avanafil, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat huwa kontraindikata minhabba li hemm il-possibbiltà li jwassal għal sintomi ta' pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.5).

It-tobba għandhom iqisu r-riskju kardijaku potenzjali ta' attività sesswali f'pazjenti b'mard kardjovaskulari pre-eżistenti qabel ma jagħtu Spedra.

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

- F'pazjenti li kellhom infart mijokardijaku, puplesija, jew aritmija ta' periklu għall-ħajja fl-aħħar 6 xhur;
- F'pazjenti b'ipotensjoni (pressjoni baxxa) waqt il-mistrieħ (pressjoni tad-demmm < 90/50 mmHg) jew b'ipertensjoni (pressjoni għolja) (pressjoni tad-demmm > 170/100 mmHg);
- F'pazjenti b'angina mhuxstabbli, angina waqt attività sesswali, jew insuffiċjenza kongestiva tal-qalb kategorizzata bħala ta' Klassi 2 jew aktar mill-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York.

Pazjenti b'indeboliment fil-fwied sever (Child-Pugh C).

Pazjenti b'indeboliment fil-kliwi sever (tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min).

Pazjenti li għandhom telf tal-vista f'għajn waħda minhabba newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION), irrispettivament minn jekk dan l-episodju kienx marbut jew le ma' espożizzjoni preċedenti għal inibitur ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'disturbi ereditarji magħrufa ta' deġenerazzjoni tar-retina.

Pazjenti li jkunu qed jużaw inibituri qawwija ta' CYP3A4 (inkluż ketoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, saquinavir u telithromycin) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Għandha tittieħed l-istorja medika u għandu jsir eżami fiżiku biex issir id-dijanjsi ta' problema fl-erezzjoni tal-pene u biex jiġu identifikati l-fatturi li potenzjalment qed jikkawżawha, qabel ma tiġi kkunsidrata kura farmakoloġika.

Status kardjovaskulari

Qabel ma tinbeda kwalunkwe kura għal problema tal-erezzjoni tal-pene it-tobba għandhom jikkunsidraw l-istatus kardjovaskulari tal-pazjenti tagħhom peress li hemm grad ta' riskju kardijaku marbut mal-attività sesswali (ara sezzjoni 4.3). Avanafil għandu proprjetajiet vażodilatatorji, li jirriżultaw fi tnaqqis ħafif u temporanju fil-pessjoni tad-demm (ara sezzjoni 4.5), u b'hekk iżid l-effett ipotensiv tan-nitrati (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom ostruzzjoni tal-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug, eż. stenozi aortika u stenozi subaortika ipertrofika idjopatika, jistgħu jkunu sensitivi għall-azzjoni tal-vażodilataturi, inklużi l-inibituri ta' PDE5.

Prijapiżmu

Pazjenti li jkollhom erezzjonijiet li jdumu 4 sigħat jew aktar (prijapiżmu) għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu assistenza medika immedjata. Jekk il-prijapiżmu ma jiġix ittrattat minnufih, jista' jkun hemm ħsara fit-tessut tal-pene u impotenza permanenti. Avanafil għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'deformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angulazzjoni, fibrozi kavernożali jew il-marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jistgħu jippreddisponuhom għall-prijapiżmu (bħal anemija tas-*sickle cell*, majeloma multipla jew lewkimja).

Problemi fil-vista

Kien hemm rapporti ta' difetti fil-vista, li jinkludu Korjoretinopatija Seruża Ċentrali (CSCR, Central Serous Chorioretinopathy) u każijiet ta' newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) b'rabta mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Il-pazjent għandu jiġi avżat li f'każ ta' effetti f'daqqa fuq il-vista għandu jieqaf jieħu Spedra u jikkonsulta tabib minnufih (ara sezzjoni 4.3).

Effett fuq il-fsada

Studji *in vitro* bi plejtlits umani jindikaw li weħidhom l-inibituri ta' PDE5 ma għandhom l-ebda effett fuq l-aggregazzjoni tal-plejtlits, iżda f'dożi supratherapewtiċi jżidu l-effett antiaggregatorju tad-donatur tal-ossidu nitriku sodium nitroprusside. Fil-bnedmin, l-inibituri ta' PDE5 ma jidhrux li jaffettwaw iż-żieda fil-ħin ta' fsada weħidhom jew f'kombinazzjoni ma' aċidu aċetilsaliciliku.

Ma hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà tal-ġhoti ta' avanafil lil pazjenti b'disturbi ta' fsada jew b'ulċerazzjoni peptika attiva. Għalhekk, avanafil għandu jingħata biss lil dawn il-pazjenti wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju u r-riskju.

Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieqfu jieħdu inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, u jfittxu attenzjoni medika minnufih f'każ ta' tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa. Dawn l-avvenimenti, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn żarżir fil-widnejn u sturdament, ġew irrapportati b'rabta temporanja mat-teħid ta' inibituri ta' PDE5. Mhuwiex possibbli li jiġi stabbilit jekk dawn l-avvenimenti humiex relatati direttament mal-użu ta' inibituri ta' PDE5 jew ma' fatturi oħra.

Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

L-użu konkomitanti ta' imblokkaturi alpha u avanafil jista' jwassal għal ipotensjoni sintomatika f'xi pazjenti minħabba żieda fl-effetti vażodilatatorji (ara sezzjoni 4.5). Għandha tingħata kunsiderazzjoni lil dawn li ġejjin:

- Il-pazjenti jridu jkunu stabbli fuq terapija b' *alpha blockers* qabel ma jinbeda Spedra. Pazjenti li juru instabbiltà emodinamika fuq terapija b' *alpha blocker* biss huma f'riskju akbar ta' pressjoni baxxa sintomatika bl-użu konkomitanti ta' avanafil.
- F'dawk il-pazjenti li huma stabbli fuq terapiji b' *alpha blocker*, avanafil għandu jinbeda fl-aktar doża baxxa ta' 50 mg.
- F'dawk il-pazjenti li diġà qegħdin jieħdu doża ottimizata ta' Spedra, it-terapija b' imblokkatur alpha għandha tinbeda fl-aktar doża baxxa. Żieda gradwali fid-doża ta' *alpha blocker* ista' tkun marbuta ma' tnaqqis ulterjuri fil-pressjoni tad-demem meta jittiehed avanafil.
- Is-sigurtà tal-użu kkombinat ta' avanafil u *alpha blockers* tista' tiġi affettwata minn fatturi oħra, inkluż it-tnaqqis fil-volum intravaskulari u prodotti mediċinali oħra kontra l-ipertensjoni.

Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

L-għoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, bħal ketoconazole jew ritonavir huwa kontraindikata, ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.5.

Użu konkomitanti ta' kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Spedra ma' inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti, ma ġewx studjati. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati biex ma jiddux Spedra f'dawn il-kombinazzjonijiet.

Użu konkomitanti tal-alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li l-użu ta' avanafil flimkien mal-alkoħol jista' jżid il-probabbiltà ta' ipotensjoni, sturdament, jew sinkope. It-tobba għandhom ukoll jgħarrfu lill-pazjenti dwar x'għandhom jagħmlu fil-każ ta' sintomi ta' ipotensjoni posturali.

Popolazzjonijiet mhux studjati

Avanafil ma ġiex evalwat f'pazjenti bi problema tal-erezzjoni tal-pene minhabba korriment fis-sinsla jew b'disturbi newroloġiċi oħra u f'individwi b'indeboliment fil-kliewi jew fil-fwied sever.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

Nitrati

Avanafil intwera li jżid l-effetti ipotensivi tan-nitrati meta mqabbel ma' placebo f'individwi b'saħħithom. Dan huwa maħsub li jirriżulta mill-effetti kombinati tan-nitrati u avanafil fuq ir-rotta tal-ossidu nitriku/cGMP. Għalhekk, l-għoti ta' avanafil lil pazjenti li jkunu qed jużaw xi forma ta' nitrat organiku jew donatur tal-ossidu nitriku (bħal amyl nitrite) huwa kontraindikata. F'pazjent li jkun ha avanafil fl-aħħar 12-il siegħa, meta l-għoti ta' nitrat ikun meqjus medikament neċessarju f'sitwazzjoni ta' periklu għall-ħajja, il-probabbiltà ta' tnaqqis sinifikanti u potenzjalment perikoluż fil-pressjoni tad-demem tiżdied. F'ċirkostanzi bħal dawn, in-nitrati għandhom jingħataw biss taħt superviżjoni medika stretta b'monitoraġġ emodinamiku adegwat (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem

Bħala vażodilatatur, avanafil jista' jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem. Jekk Spedra jintuża flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor li jnaqqas il-pressjoni sistemika tad-demem, l-effetti addittivi jistgħu jwasslu għal ipotensjoni sintomatika (eż. sturdament, sinkope jew kważi sinkope). Fi provi kliniċi ta' fażi III ma ġie osservat l-ebda avveniment ta' "ipotensjoni" iżda kienu osservati episodji okkażjonali ta' "sturdament" (ara sezzjoni 4.8). Fil-provi kliniċi tal-fażi III kien osservat episodju wieħed ta' "sinkope" bi placebo u episodju wieħed b'100 mg ta' avanafil.

Pazjenti li jkollhom sadda fil-passaġġ 'il barra tal-ventrikolu tax-xellug (eż. stenozi aortika, stenozi subaortika ipertrofica idjopatika) u dawk b'indeboliment sever fil-kontroll awtonomu tal-pressjoni tad-demem jistgħu jkunu partikolarment sensitivi għall-azzjonijiet ta' vażodilataturi fosthom avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Alpha blockers

L-interazzjonijiet emodinamiċi ma' doxazosin u tamsulosin kienu studjati f'individwi b'saħħithom fi studju b'disinn *crossover* fuq żewġ perjodi. F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'doxazosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ġħoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 2.5 mmHg u 6.0 mmHg, rispettivament. B'kollox, 7/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ġħoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu kura stabbli b'tamsulosin, it-tnaqqis massimu medju mingħajr ir-riżultati tal-grupp tal-plaċebo fil-pessjoni sistolika tad-demmm meta l-pazjent kien bilwieqfa u mimdud fuq dahru wara l-ġħoti ta' doži ta' avanafil kienu ta' 3.6 mmHg u 3.1 mmHg, rispettivament u 5/24 individwu esperjenzaw valuri jew tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mil-linja baži li kienu ta' importanza klinika potenzjali wara l-ġħoti ta' doži ta' avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Mediċini kontra l-ipertensjoni ġħajr alpha blockers

Sar studju kliniku biex jevalwa l-effett ta' avanafil fuq iż-żieda fl-effetti ta' tbaxxija tal-pessjoni tad-demmm ta' prodotti mediċinali magħżula kontra l-ipertensjoni (amlodipine u enalapril). Ir-riżultati wrew tnaqqis massimu medju fil-pessjoni tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru ta' 2/3 mmHg meta mqabbel ma' plaċebo b'enalapril u ta' 1/-1 mmHg b'amlodipine meta nġħata flimkien ma' avanafil. Kien hemm differenza statistikament sinifikanti fit-tnaqqis massimu mil-linja baži fil-pessjoni dijastolika tad-demmm meta l-pazjent kien mimdud fuq dahru b'enalapril u b'avanafil biss, li reġġħet lura għal-linja baži 4 sigħat wara d-doża ta' avanafil. Fiz-żewġ gruppi, individwu wieħed esperjenza tnaqqis fil-pessjoni tad-demmm mingħajr sintomi ta' ipotensjoni, li rriżolviet ruħha fi żmien siegħa mill-bidu. Avanafil ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine, imma amlodipine żied l-espożizzjoni totali u massima ta' avanafil bi 28% u 60%, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Alkoħol

Il-konsum tal-alkoħol f'kombinazzjoni ma' avanafil jista' jżid il-potenzjal għal ipotensjoni sintomatika. Fi studju b'disinn *crossover* bi tliet kuri b'doża unika li evalwa individwi b'saħħithom, it-tnaqqis massimu medju fil-pessjoni dijastolika tad-demmm kien sinifikament akbar wara l-ġħoti ta' avanafil flimkien mal-alkoħol milli wara avanafil waħdu (3.2 mmHg) jew bl-alkoħol waħdu (5.0 mmHg) (ara sezzjoni 4.4).

Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kombinazzjonijiet ta' avanafil u inibituri oħra ta' PDE5 jew kura oħra għal bi problema tal-erezzjoni tal-pene ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

Avanafil huwa substrat ta' u jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP3A4. Studji wrew li prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4 jistgħu jżidu l-espożizzjoni għal avanafil (ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ta' CYP3A4

Ketoconazole (400 mg kuljum), inibitur selettiv u qawwi ħafna ta' CYP3A4, b'doża waħda ta' 50 mg żied is- C_{max} u l-espożizzjoni (AUC) ta' avanafil ekwivalenti għal 3 darbiet u 14-il darba rispettivament u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Ritonavir (600 mg darbtejn kuljum), inibitur qawwi ħafna ta' CYP3A4, li jinibixxi wkoll lil CYP2C9, b'doża waħda żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil 50 mg, ugwali għal madwar darbtejn u 13-il darba, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 9 sigħat. Inibituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (eż. itraconazole, voriconazole, clarithromycin, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, u telithromycin) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, l-ġħoti ta' avanafil flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

Erythromycin (500 mg darbtejn kuljum), inibitur moderat ta' CYP3A4, żied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg ugwali għal madwar darbtejn u 3 darbiet, rispettivament, u tawwal il-*half-life* ta' avanafil għal madwar 8 sigħat. Inibituri moderati oħra ta' CYP3A4 (eż. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil) huma mistennija li jkollhom effetti simili. Konsegwentement, id-doża massima rakkomandata ta' avanafil hija ta' 100 mg, mhux iktar

minn darba kull 48 siegħa għal pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri moderati ta' CYP3A4 b'mod konkomitanti, ara sezzjoni 4.2.

Għalkemm ma ġewx studjati interazzjonijiet speċifiċi, inibituri oħra ta' CYP3A4, inkluż il-meraq tal-*grapefruit* x'aktarx iżidu l-espożizzjoni għal avanafil. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jevitaw li jieħdu l-meraq tal- *grapefruit* fl-24 siegħa qabel ma jieħdu avanafil.

Substrat ta' CYP3A4

Amlodipine (5 mg kuljum) žied is- C_{max} u l-AUC ta' avanafil b'doża waħda ta' 200 mg b'madwar 28% u 60%, rispettivament. Dan it-tibdil fl-espożizzjoni mhuwiex ikkunsidrat bħala klinikament sinifikanti. Ma kien hemm l-ebda effett ta' doża unika ta' avanafil fuq il-livelli ta' amlodipine fil-plażma.

Għalkemm l-interazzjonijiet speċifiċi ta' avanafil ma' rivaroxaban u apixaban (it-tnejn substrati ta' CYP3A4) ma ġewx studjati, mhux mistenni li jkun hemm interazzjoni.

Indutturi taċ-ċitokromu P450

L-effett potenzjali tal-indutturi ta' CYP, speċjalment indutturi ta' CYP3A4 (eż. bosentan, carbamazepine, efavirenz, phenobarbital u rifampicin) fuq il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' avanafil ma ġiex evalwat. L-użu konkomitanti ta' avanafil u induttur ta' CYP mhuwiex rakkomandat peress li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' avanafil.

Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450

Fi studji *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied tal-bniedem, avanafil wera potenzjal negligibbli għal interazzjoni bejn il-mediċini ma' CYP1A1/2, 2A6, 2B6 u 2E1. Barra minn hekk, il-metaboliti ta' avanafil (M4, M16 u M27), urew ukoll inibizzjoni minima ta' CYPs 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A4. Abbażi ta' din id-dejta, avanafil mhux mistenni li jkollu effett sinifikanti fuq prodotti mediċinali oħra metabolizzati b'dawn l-enzimi.

Peress li d-dejta *in vitro* identifikat interazzjonijiet potenzjali ta' avanafil ma' CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 u 3A4, studji kliniċi ulterjuri li użaw omeprazole, rosiglitazone u desipramine ma wrew l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti ma' CYPs 2C19, 2C8/9 u 2D6.

Induzzjoni taċ-ċitokromu P450

L-induzzjoni potenzjali ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4 permezz ta' avanafil evalwata f'epatociti primarji tal-bniedem *in vitro* ma wriet l-ebda interazzjoni potenzjali f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Trasportaturi

Riżultati *in vitro* għal avanafil urew potenzjal modest li jaġixxi bħala substrat ta' P-gp u inibitur ta' P-gp b'digoxin bħala substrat f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi mill-konċentrazzjoni intestinali kkalkulata. Il-potenzjal ta' avanafil li jinterferixxi mat-trasport ta' prodotti mediċinali oħra medjati b'P-gp mhux magħruf.

Ibbażat fuq dejta *in vitro*, f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil jista' jkun inibitur ta' BCRP. F'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti avanafil mhuwiex inibitur ta' OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 u BSEP.

L-impatt ta' avanafil fuq trasportaturi oħra mhuwiex magħruf.

Riociguat

Studji ta' qabel l-użu kliniku urew effett addittiv ta' tnaqqis fil-pressjoni tad-demem sistemika meta inibituri ta' PDE5 ingħataw flimkien ma' riociguat. Fi studji kliniċi, riociguat wera li jkabbar l-effetti ipotensivi ta' inibituri ta' PDE5. Ma kien hemm l-ebda xhieda ta' effett kliniku favorevoli mill-għoti tagħhom flimkien fil-popolazzjoni studjata. L-użu flimkien ta' riociguat u inibituri ta' PDE5, inkluż avanafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' avanafil f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jindikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti fir-rigward tat-tqala, l-iżvilupp tal-embriju/fetu, il-ħlas, jew l-iżvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' avanafil waqt it-treddiġh.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-motilità jew il-morfologija tal-isperma wara dozi orali waħdiena ta' 200 mg ta' avanafil f'voluntiera b'saħħithom.

Fi prova klinika li saret f'voluntiera b'saħħithom u irġiel adulti b'disfunzjoni erettili ħafifa, l-ġhoti ta' dozi orali kuljum ta' avanafil 100 mg fuq perjodu ta' 26 ġimgħa ma kienx assoċjat ma xi effetti mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-koncentrazzjoni, l-għadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-hila għas-sewqan u t-thaddim ta' magni

Spedra għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Peress li kien hemm rapporti ta' sturdament u tibdil fil-vista fil-provi kliniċi b'avanafil, il-pazjenti għandhom ikunu konxji ta' kif jirreaġixxu għal Spedra qabel ma jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' Spedra huwa bbażat fuq 2,566 individwu esposti għal avanafil matul il-programm ta' żvilupp kliniku. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati fl-istudji kliniċi kienu wġiġh ta' ras, fwawar, kongestjoni fl-immieher u fis-*sinus* u wġiġh fid-dahar. L-avvenimenti avversi ġenerali u r-reazzjonijiet avversi għall-individwi li kienu qed jirċievu kura b'avanafil kienu aktar frekwenti f'individwi b'Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (Body Mass Index (BMI)) < 25 (individwi b'BMI normali).

Fl-istudju kliniku fit-tul, il-perċentwali ta' pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet avversi naqas hekk kif it-tul tal-espożizzjoni żdied.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht telenka r-reazzjonijiet avversi osservati fi provi kliniċi kkontrollati bi placebo skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa < $1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa < $1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa < $1/1,000$), rari ħafna (< $1/10,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			Influenza Nasofaringite
Disturbi fis-sistema immunitarja			Allergija stagjonali
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Gotta
Disturbi psikjatriċi			Insomnija Egakulazzjoni prematura Reazzjonijiet emozzjonali

Reazzjoni avversa (Terminu Ppreferut MedDRA)			
Klassifika tas-Sistemi u tal-Organi	Komuni	Mhux Komuni	Rari
			barra mill-kuntest
Disturbi fis-sistema nervuza	Ugħigh ta' ras	Sturdament Ngħas Ugħigh ta' ras minħabba s-sinus	Iperattività psikomotorili
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra	
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	Angina pectoris Takikardja
Disturbi vaskulari	Fwawar	Fwawar	Ipertensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Kongestjoni fl-imnieher	Kongestjoni fis-sinus Dispneja mal-istrapazz	Tnixxija mill-imnieher Kongestjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Epistassi
Disturbi gastro-intestinali		Dispepsja Dardir Rimettar Skumdità fl-istonku	Halq xott Gastrite Ugħigh addominali fil-parti t'isfel Dijarrea
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Raxx
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh fid-dahar Ebusija fil-muskoli	Ugħigh fil-ġnub Majalgja Spažmi fil-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Pollakurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disturbi fil-pene: Erezzjoni spontanja tal-pene Hakk ġenitali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja	Astenja Ugħigh fis-sider Mard bħal tal-influenza Edema periferali
Investigazzjonijiet		Żieda fl-enzima epatika Elettrokardjogram ma anormali Żieda fir-rata tal-qalb	Żieda fil-pressjoni tad-demmm Preżenza ta' demm fl-awrina Mormuriju tal-qalb Żieda fl-antigen speċifiku għall-prostata Żieda fil-piż Żieda fil-bilirubina fid-demmm Żieda fil-krejinina fid-demmm Żieda fit-temperatura tal-ġisem

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula osservati b'inibituri oħra ta' PDE5

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smiġh f'daqqa kienu rrapportati f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapiżmu f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati każijiet matul il-provi kliniċi b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorragija fil-pene f'għadd żgħir ta' każijiet wara t-tqegħid fis-suq u fi provi kliniċi b'inibituri oħra ta' PDE5. Il-frekwenzi għal avanafil mhumiex magħrufa.

Ipotensjoni kienet irrappurtata wara t-tqegħid fis-suq b'inibituri oħra ta' PDE5, u sturdament, sintomu ikkawżat b'mod komuni minn tnaqqis fil-pressure tad-demem, ġie rrapportat fi provi kliniċi b'avanafil (ara sezzjoni 4.5).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Inġhataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'saħħithom u nġhataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili għal dawk li deħru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'każijiet ta' doża eċċessiva, għandhom jiġu adottati l-miżuri standard ta' appoġġ kif meħtieġ. Id-dijalisi fil-kliwi mhijiex mistennija taċċellera t-tneħħija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jiġix eliminat fl-awrina.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi: Mediċini użati għall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irġiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avanafil huwa inibitur riversibbli, selettiv ħafna u qawwi ta' phosphodiesterase tat-tip 5 speċifiku għal cyclic guanosine monophosphate (cGMP). Meta stimulazzjoni sesswali tikkawża r-rilaxx lokali tal-ossidu nitriku, l-inibizzjoni tal-PDE5 permezz ta' avanafil tipproduċi żieda fil-livelli ta' cGMP fil-*corpus cavernosum* tal-pene. Dan jirriżulta fir-rilassament tal-muskoli involontarji u d-dħul ta' demem fit-tessut tal-pene, u b'hekk jipproduċi erezzjoni. Avanafil ma jkollux effett jekk ma jkunx hemm stimulazzjoni sesswali.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li avanafil huwa selettiv ħafna għal PDE5. L-effett tiegħu huwa aktar qawwi fuq PDE5 milli fuq phosphodiesterases magħrufa oħra (> 100 darba aktar għal PDE6; > 1,000 darba aktar għal PDE4, PDE8 u PDE10; > 5,000 darba aktar għal PDE2 u PDE7; > 10,000 darba aktar għal PDE1, PDE3, PDE9, u PDE11). Avanafil huwa > 100 darba aktar qawwi għal PDE5 milli għal PDE6, li jinstab fir-retina u huwa responsabbli mill-fototruduzzjoni. Is-selettività ta' madwar 20,000 darba aktar għal PDE5 kontra PDE3, enzima li tinstab fil-qalb u fil-vini u l-arterji, hija importanti għaliex PDE3 huwa involut fil-kontroll tal-kontrazzjonijiet tal-qalb.

Fi studju ta' plethysmography (RigiScan) tal-pene, avanafil 200 mg ipproduċa erezzjonijiet meqjusa suffiċjenti għall-penetrazzjoni (riġidità ta' 60% permezz ta' RigiScan) f'xi rġiel minn 20 minuta wara l-għoti tad-doża u r-rispons ġenerali ta' dawn l-individwi għal avanafil kien statistikament sinifikanti, meta mqabbel ma' placebo, fl-intervall ta' hin ta' 20-40 minuta.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi provi kliniċi, avanafil kien evalwat għall-effett tiegħu fuq il-kapaċità li rġiel bi problema tal-erezzjoni tal-pene (ED) jiksbu u jzommu erezzjoni suffiċjenti għal attività sesswali sodisfaċenti. Avanafil kien evalwat f' 4 provi paralleli ta' gruppi, b'mod każwali, *double-blind*, ikkontrollati bi placebo, li damu għaddejnin 3 xhur fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, f'pazjenti bid-dijabete tat-Tip 1 jew tat-Tip 2 u ED, u f'pazjenti b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati. Ir-raba' studju sħarreg meta jibda jaħdem avanafil f'żewġ dożi (100 u 200 mg) mil-lat ta' proporzjon ta' kull individwu li ipprova jkollu rapport sesswali li wassal għal rapport sesswali sodisfaċenti komplut. Kien hemm total ta' 1774 pazjent li rċewew avanafil, li ttiehed kif meħtieġ f'doži ta' 50 mg (studju wiehed), 100 mg, u 200 mg (erba' studji), rispettivament. Il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jieħdu doża waħda tal-prodott mediċinali tal-istudju madwar nofs siegħa qabel il-bidu tal-attività sesswali. Fir-raba' studju il-pazjenti kienu inkuraġġati jippruvaw rapport sesswali madwar kwarta wara li ħadu d-doża, sabiex jiġi evalwat l-effett erettoġeniku ta' avanafil, meta jittiehed hekk kif meħtieġ, b'doża ta' 100 u 200 mg.

Barra minn hekk, sottogrupp ta' pazjenti ħa sehem fi prova ta' estensjoni *open-label* b'493 pazjent li kienu qed jirċievu avanafil għal mill-anqas 6 xhur u 153 pazjent għal mill-anqas 12-il xahar. Fil-bidu l-pazjenti kienu assenjati għal avanafil 100 mg u fi kwalunkwe punt matul il-prova, setgħu jitolbu biex id-doża tagħhom ta' avanafil tiżdied għal 200 mg jew titnaqqas għal 50 mg abbażi tar-rispons individwali tagħhom għall-kura.

Fil-provi kollha, kien osservat titjib statistikament sinifikanti fil-kejl kollu tal-effikaċja primarja għat-tliet doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo. Dawn id-differenzi nżammu b'kura fit-tul (skond l-istudji tal-popolazzjoni globali b'ED, f'pazjenti dijabetiċi li jbatu minn ED u f'irġiel b'ED wara prostatektomija bilaterali radikali li ssalva n-nervituri u fi prova estiża *open-label*).

Fil-popolazzjoni ġenerali b'ED, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 47%, 58%, u 59% għall-gruppi li ħadu avanafil 50 mg, 100 mg, u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 28% għall-placebo.

F'irġiel bid-dijabete mellitus tat-Tip 1 jew tat-Tip 2, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 34% u 40% għall-gruppi li ħadu avanafil 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 21% għall-grupp li ħa l-placebo.

F'irġiel b'ED wara prostatektomija radikali fejn in-nervituri bilaterali ġew salvati, il-perċentwali medju ta' tentattivi li rriżultaw f'kopulazzjoni b'suċċess kien ta' madwar 23% u 26% għall-gruppi li ħadu avanafil ta' 100 mg u 200 mg, rispettivament, meta mqabbla ma' madwar 9% għall-placebo.

Fl-istudju dwar kemm Idum biex jaħdem, avanafil were titjib statistikament sinifikanti fil-varjabbli dwar l-effikaċja primarja (medja tal-proporzjon għal kull individwu li kellu rispons ta' suċċess mal-hin wara li tingħata d-doża, mal-Profil tal-Laqqgħa Sesswali 3 –SEP3) meta mqabbel mal-placebo, li wassal għal rapport sesswali ta' suċċess f'24.71% tal-attentati għad-doża ta' 100 mg u 28.18% għad-doża ta' 200 mg wara madwar 15-il minuta wara d-doża meta mqabbla ma' 13.78% għal placebo.

Fil-provi pivotali kollha ta' avanafil, il-perċentwali ta' tentattivi ta' kopulazzjoni b'suċċess kien konsiderevolment ogħla għad-doži kollha ta' avanafil meta mqabbla ma' placebo għal tentattivi fl-intervalli kollha ta' hin osservati wara l-għoti tad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bi Spedra f'kull subsett tal-popolazzjoni pedjatrika għal problema tal-erezzjoni tal-pene (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Avanafil jiġi assorbit malajr wara l-għoti orali, b' T_{max} medjan ta' nofs siegħa għal 45 minuta. Il-farmakokinetika tiegħu hija proporzjonali mad-doża fuq il-medda rakkomandata tad-doża. Jiġi eliminat prinċipalment b'metaboliżmu fil-fwied (prinċipalment CYP3A4). L-użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. ketoconazole u ritonavir) huwa assoċjat ma' żieda fl-espożizzjoni ta' avanafil fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Avanafil għandu *half-life* terminali ta' madwar 6-17-il siegħa.

Assorbiment

Avanafil jiġi assorbit malajr. Il-koncentrazzjonijiet massimi osservati fil-plażma jintlaħqu fi żmien 0.5 sa 0.75 siegħa wara doża orali fl-istat sajjem. Meta avanafil jittiehed ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham, ir-rata ta' assorbiment titnaqqas b'dewmien medju fit- T_{max} ta' 1.25 siegħa u tnaqqis medju fis- C_{max} ta' 39% (200 mg). Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-limitu ta' espożizzjoni (AUC). It-tibdil żgħir fis- C_{max} ta' avanafil huwa meqjus li huwa ta' importanza klinika minima.

Distribuzzjoni

Avanafil jeħel madwar 99% mal-proteini tal-plażma. It-twaħħil mal-proteini huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet totali tas-sustanza attiva, l-età, il-funzjoni tal-kliwi u l-fwied. Avanafil ma nstabx li jakkumula fil-plażma meta ngħata f'doži ta' 200 mg darbtejn kuljum fuq 7 ijiem. Abbażi tal-kejl ta' avanafil fis-semen ta' voluntiera b'saħħithom 45-90 minuta wara l-għoti tad-doża, anqas minn 0.0002% tad-doża mogħtija tista' tidher fis-semen tal-pazjenti.

Bijotrasformazzjoni

Avanafil jitneħħa primarjament mill-isoenzimi mikrosomali epatiċi CYP3A4 (rotta ewlenija) u CYP2C9 (rotta minuri). Il-koncentrazzjonijiet fil-plasma tal-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni, M4 u M16, huma ta' madwar 23% u 29% dak tal-kompost prinċipali, rispettivament. Il-metabolit M4 juri profil ta' selettività għal phosphodiesterase simili għal dak ta' avanafil u qawwa inibitorja *in vitro* għal PDE5 ta' 18% dik ta' avanafil. Għalhekk, M4 jirrappreżenta madwar 4% tal-attività farmakoloġika totali. Il-metabolit M16 kien inattiv kontra PDE5.

Eliminazzjoni

Avanafil jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bniedem. Wara l-għoti orali, avanafil jiġi eliminat bhala metaboliti b'mod predominanti fl-ippurgar (madwar 63% tad-doża orali li tingħata) u ftit anqas fl-awrina (madwar 21% tad-doża orali li tingħata).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Pazjenti akbar fl-età (aktar minn 65 sena) kellhom espożizzjoni komparabbli ma' dik li dehret f'pazjenti iżgħar (18-45 sena). Madankollu, dejta dwar individwi 'l fuq minn 70 sena hija limitata.

Indeboliment fil-kliwi

F'individwi b'indeboliment fil-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina ≥ 50 - < 80 mL/min) u moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 - < 50 mL/min), il-farmakokinetika ta' doża unika ta' avanafil ta' 200 mg ma mbidlitx. M'hemmx dejta disponibbli għal individwi b'insuffiċjenza fil-kliwi severa jew b'mard fil-kliwi fl-aħħar stadju fuq emodijalisi.

Indeboliment fil-fwied

Individwi b'indeboliment fil-fwied ħafif (Child-Pugh A) kellhom espożizzjoni komparabbli għal individwi b'funzjoni epatika normali meta ngħatat doża unika ta' 200 mg ta' avanafil.

L-espożizzjoni 4 sigħat wara l-għoti tad-doża kienet aktar baxxa f'individwi b'indeboliment fil-fwied moderat (Child-Pugh B) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni epatika normali wara 200 mg ta' avanafil. Il-koncentrazzjoni massima u l-espożizzjoni kienet simili għal dik osservata wara li individwi b'funzjoni epatika normali rċevew doża effikaċi ta' avanafil ta' 100 mg.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fi prova dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri tal-firien, tnaqqis fil-fertilità u l-motilità tal-isperma, tibdil fiċ-ċikli estruwi, u żieda fil-perċentwali ta' sperma anormali seħħew f' 1000 mg/kg/jum, doża li kkawżat ukoll tossiċità parentali fl-irġiel u n-nisa ttrattati. Ma kienu nnotati l-ebda effetti fuq il-fertilità jew il-parametri tal-isperma f' doži sa 300 mg/kg/jum (fil-firien irġiel b' espożizzjoni 9 darbjet aktar mill-espożizzjoni umana fuq l-AUC mhux marbut f' doża ta' 200 mg). Ma kienx hemm sejbiet testikulari relatati mal-kura fil-ġrieden jew fil-firien li rċevew kura b' doži sa 600 jew 1000 mg/kg/jum għal sentejn, u l-ebda sejbiet testikulari fil-klieb li rċevew kura b' avanafil għal 9 xhur f' espożizzjoni 110 darbjet akbar mill-espożizzjoni umana fid-Doża Massima Rakkomandata fil-Bniedem (MRHD).

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m² fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġeniċità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' doži sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oġġla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m²).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Fumaric acid
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, low substituted
Calcium carbonate
Magnesium stearate
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' kif jinhażen.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PCTFE/Aluminju jew PVC/PVDC/Aluminju b' sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f' kartun ta' 2 pilloli x1, 4 pilloli x1, 8 pilloli x1 u 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Ma hemm l-ebda rekwiziti speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 23 t'April 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli mill-ħruġ tal-lott.

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Il-Ġermanja

Jew

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

Il-fuljett ta' tagħrif ipprintjat tal-prodott mediċinali irrid ikollu speċifikat l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fir-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tar-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 50 mg pilloli
avanafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg avanafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

4 pilloli x1
8 pilloli x1
12-il pillola x1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/841/001 4 pilloli x1
EU/1/13/841/002 8 pilloli x1
EU/1/13/841/003 12-il pillola x1
EU/1/13/841/012 4 pilloli x1
EU/1/13/841/013 8 pilloli x1
EU/1/13/841/014 12-il pillola x1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Spedra 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 50 mg pilloli
avanafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Menarini Luxembourg

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 100 mg pilloli
avanafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg avanafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli x1
4 pilloli x1
8 pilloli x1
12-il pillola x1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/841/004 2 pilloli x1
EU/1/13/841/005 4 pilloli x1
EU/1/13/841/006 8 pilloli x1
EU/1/13/841/007 12-il pillola x1
EU/1/13/841/015 2 pilloli x1
EU/1/13/841/016 4 pilloli x1
EU/1/13/841/017 8 pilloli x1
EU/1/13/841/018 12-il pillola x1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Spedra 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 100 mg pilloli
avanafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Menarini Luxembourg

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 200 mg pilloli
avanafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 200 mg avanafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

4 pilloli x1
8 pilloli x1
12-il pillola x1
2 pilloli x1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/841/008 4 pilloli x1
EU/1/13/841/009 8 pilloli x1
EU/1/13/841/010 12-il pillola x1
EU/1/13/841/011 2 pilloli x1
EU/1/13/841/019 2 pilloli x1
EU/1/13/841/020 4 pilloli x1
EU/1/13/841/021 8 pilloli x1
EU/1/13/841/022 12-il pillola x1

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Spedra 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 200 mg pilloli
avanafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Menarini Luxembourg

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spedra 50 mg pilloli avanafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra
3. Kif għandek tiehu Spedra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Spedra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuża

Spedra fih is-sustanza attiva avanafil. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5). Spedra huwa kura għal irġiel adulti li jbatu min problema tal-errezzjoni tal-pene (magħrufa wkoll bħala impotenza). Dan huwa meta ma tistax tikseb, jew iżżomm pene iebes u erett kif inhu meħtieġ għal attività sesswali.

Spedra jaħdem billi jgħin lill-vini u l-arterji fil-pene tiegħek jirrilassaw. Dan iżid il-rilaxx tad-demmm fil-pene tiegħek, u jgħinuh jibqa' iebes u erett meta teċita ruħek sesswalment. Spedra ma jikkuralekx il-kundizzjoni tiegħek.

Huwa importanti li tinnota li Spedra jaħdem biss jekk tkun stimulat sesswalment. Inti u s-sieheb/sieħba tiegħek xorta jkollkom bżonn tużaw *foreplay* biex thejju ruħkom għas-sess – l-istess kif kontu tagħmlu kieku ma kontx qed tiehu medicina biex tgħinek.

Spedra mhuwiex se jgħinek jekk m'għandekx problema tal-errezzjoni. Spedra mhuwiex għan-nisa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

Tihux Spedra:

- Jekk inti allergiku għal avanafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Jekk qed tiehu medicini "nitrat" għal uġiħ fis-sider (anġina), bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra jista' jżid l-effetti ta' dawn il-medicini u jbxaxxi severament il-pressjoni tad-demmm tiegħek
- Jekk qed tiehu medicini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir
- Jekk qed tiehu medicini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew voriconazole jew ċerti antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin
- Jekk għandek problema kardijaka serja
- Jekk kellek puplesija jew attack tal-qalb fl-aħħar 6 xhur

- Jekk għandek pressjoni tad-demmm baxxa jew pressjoni tad-demmm għolja mhux ikkontrollati bil-medicini
- Jekk għandek uġiġh fis-sider (angina) jew jaqbdok uġiġh f' sidrek waqt kopulazzjoni sesswali
- Jekk għandek problema serja fil-fwied jew fil-kliewi
- Jekk għandek telf fil-vista f' għajnejk minhabba li ma jkollokx biżżejjed demm li jasal għal għajnejk (newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika [NAION])
- Jekk għandek ċerti problemi serji fl-għajnejk fil-familja tiegħek (bħal retinitis pigmentosa)
- Jekk inti qed tieħu riociguat. Din il-medicina tintuża biex titratta ipertensjoni fl-arterji tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demmm għolja fil-pulmuni) u ipertensjoni tromboembolika kronika tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demmm għolja fil-pulmuni minhabba tagħqid tad-demmm). Inibituri ta' PDE5 intwerew li jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' din il-medicina. Jekk inti qed tieħu riociguat jew jekk mintix ċert għid lit-tabib tiegħek.

Tiħux Spedra jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Spedra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Spedra:

- Jekk għandek problema fil-qalb. Jista' jkun riskjuż għalik li jkollok kopulazzjoni sesswali
- Jekk tbat minn prijapizmu, jiġifieri erezzjoni persistenti li ddum 4 sigħat jew aktar. Dan jista' jiġri f' irġiel b'kundizzjonijiet bħall-marda tas-*sickle cell*, b'majeloma multipla jew b'lewkimja
- Jekk għandek kundizzjoni fiżika li taffettwa l-forma tal-pene tiegħek (bħal angulazzjoni, il-marda ta' Peyronie jew fibrozi kavernożali)
- Jekk għandek disturb ta' fsada jew ulċerazzjoni peptika attiva.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Problemi bil-vista jew bis-smiġh tiegħek

Xi rġiel li kienu qed jieħdu medicini bħal Spedra kellhom problemi bil-vista jew bis-smiġh tagħhom – ara “Effetti sekondarji serji” f' sezzjoni 4 għal aktar dettalji. Mhuwiex magħruf jekk dawn il-problemi humiex direttament relatati ma' Spedra, ma' mard ieħor li jista' jkollok jew kombinazzjoni ta' fatturi.

Jekk tesperjenza tnaqqis f' daqqa jew telf tal-vista jew il-vista tiegħek tkun mgħawwġa jew baxxa waqt li tkun qed tieħu Spedra, ieqaf hu Spedra u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Tfal u adolexxenti

Spedra ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Spedra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra. Dan minhabba li Spedra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Spedra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek u tiħux Spedra jekk qed tieħu medicini “nitrati” għal uġiġh fis-sider (angina) bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra ntvera li jżid l-effetti ta' dawn il-medicini u jbaxxilek severament il-pressjoni tad-demmm. Barra minn hekk, ma għandekx tieħu Spedra jekk qed tieħu medicini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir jew jekk qed tieħu medicini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew voriconazole jew ċerti antibjotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin (ara l-bidu ta' sezzjoni 2 taħt ‘Tiħux Spedra’).

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- hekk imsejha “*alpha blockers*” – għal problemi tal-prostata jew biex ibaxxulek il-pressjoni tad-demmm għolja

- mediċini għal taħbit irregolari tal-qalb (“aritmija”) bħal quinidine, procainamide, amiodarone jew sotalol
- antibijotiċi għall-infezzjonijiet bħal erythromycin
- phenobarbital jew primidone – għall-epilessija
- carbamazepine – għall-epilessija, biex tistabilizza l-burdata tiegħek jew għal ċerti tipi ta’ ugiġh
- mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta’ Spedra fil-ġisem (‘inibituri moderati ta’ CYP3A4’) inklużi amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil
- riociguat.

Tużax Spedra flimkien ma’ kura oħra għad-disfunzjoni erettili bħal sildenafil, tadalafil jew vardenafil.

Jekk xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieġu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Spedra ma’ xorb u alkohol

Il-meraġ tal-*grapefruit* jista’ jżid l-espozizzjoni għall-mediċina u għandu jiġi evitat fl-24 siegħa qabel ma tieġu Spedra.

Ix-xorb tal-alkoħol fl-istess ħin li tkun qed tieġu Spedra jista’ jżid ir-rata ta’ qalbek u jbaxxilek il-pressjoni tad-dem. Tista’ tħossok stordut (speċjalment meta tkun bilwieqfa), ikollok ugiġh ta’ ras jew tħoss qalbek tħabbat f’sidrek (palpitazzjonijiet). Ix-xorb alkoħoliku jista’ wkoll inaqqaslek il-kapaċità li jkollok erezzjoni.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-moviment jew l-istruttura tal-isperma wara dozi orali waħdiena ta’ 200 mg ta’ avanafil f’voluntiera b’saħħithom.

L-għoti ripetut mill-ħalq ta’ avanafil 100 mg fuq perjodu ta’ 26 ġimgħa lil voluntiera b’saħħithom u rġiel b’difunzjoni erettili ħafifa ma kienx assoċjat ma xi effett mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-konċentrazzjoni, l-għadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Spedra jista’ jistordik jew jaffettwalek il-vista. Jekk dan iseħħ, m’għandekx issuq, tuża rota/mutur, jew tuża għodda jew magni.

3. Kif għandek tieġu Spedra

Dejjem għandek tieġu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta’ 100 mg, kif meħtieġ. M’għandekx tieġu Spedra aktar minn darba kuljum. Jista’ jkun li ngħatajt id-doża ta’ pillola waħda ta’ 200 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li d-doża ta’ 100 mg kienet ħafifa wisq għalik, jew id-doża ta’ pillola waħda ta’ 50 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li l-pillola ta’ 100 mg kienet qawwija wisq għalik. Jista’ jkun hemm il-ħtieġa ta’ aġġustamenti tad-doża jekk Spedra jintuża flimkien ma’ ċerti mediċini oħra. Jekk qed tieġu mediċina bħal erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir jew verapamil (‘inibituri moderati ta’ CYP3A4’) id-doża rakkomandata ta’ Spedra hija pillola waħda ta’ 100 mg, b’intervall ta’ mill-anqas jumejn bejn id-dozi.

Għandek tieġu Spedra madwar nofs siegħa qabel ma jkollok kopulazzjoni sesswali. Ftakar li Spedra jgħinek biex ikollok erezzjoni jekk tkun sesswalment stimulat.

Spedra jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti; jekk jittiehed mal-ikel, jista' jdum aktar biex jaħdem.

Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost

Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost, għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih. Jista' jkollok aktar effetti sekondarji mis-soltu u jistgħu jkunu aghar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' Spedra, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:

- erezzjoni li ma tgħaddix (“prijażimu”). Jekk ikollok erezzjoni li ddum aktar minn 4 siegħat, din għandha tiġi kkurata malajr kemm jista' jkun peress li tista' ssir hsara permanenti lill-pene tiegħek (inkluż li ma jkunx jista' jkollok erezzjonijiet).
- vista mċajpra.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista f'għajn waħda jew fit-tnejn.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tas-smiġh (xi kultant tista' wkoll thossok stordut jew thoss żarżir f'widnejk).

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġh ta' ras
- fwawar
- kongestjoni fl-imnieher

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- thossok stordut
- thossok bi nġhas jew għajjien hafna
- kongestjoni fis-sinus
- uġiġh fid-dahar
- fwawar
- thossok bla nifs meta teżerċita lilek innifsek
- tibdil fit-taħbita tal-qalb li jidher fl-intraċċar tal-qalb (ECG)
- zieda fit-taħbit tal-qalb
- thoss qalbek thabbat f'sidrek (palpitazzjonijiet)
- indigestjoni, thossok ma tiflaħx u mdardar
- vista mċajpra
- zieda fl-enzimi tal-fwied

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- influwenza
- mard bħal tal-influwenza
- imnieher misdud jew inixxi
- riħ tal-ħuxlief ('hayfever')

- kongestjoni fl-immieher, fis-sinusijiet jew fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja li ġgib l-arja fil-pulmun
- gotta
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- eġakulazzjoni prematura
- thossok stramb
- thoss nuqqas ta' kwiet f'gismek
- uġiġh fis-sider
- uġiġh serju fis-sider
- taħbita mgħaġġla tal-qalb
- pressjoni għolja tad-demem
- ħalq xott
- uġiġh fl-istonku jew hruq ta' stonku
- uġiġh jew skonfort fil-parti t'isfel tal-addome
- dijarea
- raxx
- uġiġh fil-parti t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb tal-parti t'isfel tas-sider
- uġiġh fil-muskoli
- spażmi fil-muskoli
- awrina frekwenti
- disturb fil-pene
- erezzjoni spontanja mingħajr stimulazzjoni sesswali
- ħakk fil-parti ġenitali
- thossok dghajjef jew għajjen il-ħin kollu
- nefha fis-saqajn jew fl-għekiesi
- zieda fil-pressjoni tad-demem
- awrina roża jew ħamra, demem fl-awrina
- ħoss mill-qalb anormali żejjed
- riżultat anormali tat-test tad-demem għal test tal-prostata msejjah "PSA"
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-bilirubina, kimika prodotta mit-tkissir normali ta' ċelluli ħomor tad-demem
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-kreatinina, kimika li titneħħa fl-awrina, u kejl tal-funzjoni tal-kliewi
- zieda fil-piż
- deni
- fġir mill-immieher

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spedra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma teħtieġx kondizzjoni speċjali ta' kif tinħażen.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Spedra

- Is-sustanza attiva hija avanafil. Kull pillola fiha 50 mg ta' avanafil.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, fumaric acid, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose low substituted, calcium carbonate, magnesium stearate u ferric oxide yellow (E172).

Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett

Spedra huwa pillola ovali safra ċara, immarkata b'“50” fuq naħa waħda. Il-pilloli jigu f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f'pakketti li fihom 4 pilloli x1, 8 pilloli x1, jew 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu
Il-Lussemburgu

Manifattur:

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straße 7-13
01097 Dresden
Il-Ġermanja

jew

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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.

Magyarország

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

Tel: +420 267 199 333

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Berlin-Chemie / 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: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spedra 100 mg pilloli

avanafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Spedra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra
3. Kif għandek tiehu Spedra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Spedra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Spedra u għalxiex jintuza

Spedra fih is-sustanza attiva avanafil. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5). Spedra huwa kura għal irġiel adulti li jbatu min problema tal-errezzjoni tal-pene (magħrufa wkoll bħala impotenza). Dan huwa meta ma tistax tikseb, jew iżżomm pene iebes u erett kif inhu meħtieġ għal attività sesswali.

Spedra jaħdem billi jgħin lill-vini u l-arterji fil-pene tiegħek jirrilassaw. Dan iżid il-rilaxx tad-demem fil-pene tiegħek, u jgħinuh jibqa' iebes u erett meta teċita ruħek sesswalment. Spedra ma jikkuralekx il-kundizzjoni tiegħek.

Huwa importanti li tinnota li Spedra jaħdem biss jekk tkun stimulat sesswalment. Inti u s-sieheb/sieħba tiegħek xorta jkollkom bżonn tużaw *foreplay* biex thejju ruħkom għas-sess – l-istess kif kontu tagħmlu kieku ma kontx qed tiehu medicina biex tgħinek.

Spedra mhux se jgħinek jekk m'għandekx problema tal-errezzjoni. Spedra mhux għan-nisa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

Tihux Spedra:

- Jekk inti allergiku għal avanafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Jekk qed tiehu medicini "nitrat" għal uġiħ fis-sider (anġina), bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra jista' jżid l-effetti ta' dawn il-medicini u jgħaxxi severament il-pressjoni tad-demem tiegħek
- Jekk qed tiehu medicini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir
- Jekk qed tiehu medicini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew voriconazole jew ċerti antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin

- Jekk għandek problema kardijaka serja
- Jekk kellek puplesija jew attack tal-qalb fl-aħħar 6 xhur
- Jekk għandek pressjoni tad-demmm baxxa jew pressjoni tad-demmm għolja mhux ikkontrollati bil-medicini
- Jekk għandek uġiġh fis-sider (angina) jew jaqbdok uġiġh f' sidrek waqt kopulazzjoni sesswali
- Jekk għandek problema serja fil-fwied jew fil-kliewi
- Jekk għandek telf fil-vista f'għajnejk minhabba li ma jkollokx biżżejjed demm li jasal għal għajnejk (newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika [NAION])
- Jekk għandek ċerti problemi serji fl-għajnejk fil-familja tiegħek (bħal retinitis pigmentosa)
- Jekk inti qed tiegħu riociguat. Din il-medicina tintuża biex titratta ipertensjoni fl-arterji tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demmm għolja fil-pulmuni) u ipertensjoni tromboembolika kronika tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demmm għolja fil-pulmuni minhabba tagħqid tad-demmm). Inibituri ta' PDE5 intwerew li jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' din il-medicina. Jekk inti qed tiegħu riociguat jew jekk mintix ċert għid lit-tabib tiegħek.

Tiħux Spedra jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Spedra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Spedra:

- Jekk għandek problema fil-qalb. Jista' jkun riskjuż għalik li jkollok kopulazzjoni sesswali
- Jekk tbat minn prijapizmu, jiġifieri erezzjoni persistenti li ddum 4 sigħat jew aktar. Dan jista' jiġri f'irġiel b'kundizzjonijiet bħall-marda tas-*sickle cell*, b'majeloma multipla jew b'lewkimja
- Jekk għandek kundizzjoni fiżika li taffettwa l-forma tal-pene tiegħek (bħal angulazzjoni, il-marda ta' Peyronie jew fibrozi kavernożali)
- Jekk għandek disturb ta' fsada jew ulċerazzjoni peptika attiva.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Problemi bil-vista jew bis-smiġh tiegħek

Xi rġiel li kienu qed jieħdu medicini bħal Spedra kellhom problemi bil-vista jew bis-smiġh tagħhom – ara “Effetti sekondarji serji” f'sezzjoni 4 għal aktar dettalji. Mhuwiex magħruf jekk dawn il-problemi humiex direttament relatati ma' Spedra, ma' mard ieħor li jista' jkollok jew kombinazzjoni ta' fatturi.

Jekk tesperjenza tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista jew il-vista tiegħek tkun mgħawwġa jew baxxa waqt li tkun qed tiegħu Spedra, ieqaf hu Spedra u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Tfal u adolexxenti

Spedra ma għandux jittieħed minn tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Spedra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra. Dan minhabba li Spedra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Spedra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek u tiħux Spedra jekk qed tiegħu medicini “nitrati” għal uġiġh fis-sider (angina) bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra ntweraw li jżid l-effetti ta' dawn il-medicini u jbaxxilek severament il-pressjoni tad-demmm. Barra minn hekk, ma għandekx tiegħu Spedra jekk qed tiegħu medicini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir jew jekk qed tiegħu medicini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew voriconazole jew ċerti antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin (ara l-bidu ta' sezzjoni 2 taħt ‘Tiħux Spedra’).

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- hekk imsejha “*alpha blockers*” – għal problemi tal-prostata jew biex ibaxxulek il-pessjoni tad-demem għolja
- mediċini għal taħbit irregolari tal-qalb (“arritmija”) bħal quinidine, procainamide, amiodarone jew sotalol
- antibijotiċi għall-infezzjonijiet bħal erythromycin
- phenobarbital jew primidone – għall-epilessija
- carbamazepine – għall-epilessija, biex tistabilizza l-burdata tiegħek jew għal ċerti tipi ta’ uġiġh
- mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta’ Spedra fil-ġisem (‘inibituri moderati ta’ CYP3A4’) inklużi amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil
- riociguat.

Tużax Spedra flimkien ma’ kura oħra għad-disfunzjoni erettili bħal sildenafil, tadalafil jew vardenafil.

Jekk xi waħda minn dawn ta’ hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Spedra ma’ xorb u alkoħol

Il-meraġ tal-*grapefruit* jista’ jżid l-espożizzjoni għall-mediċina u għandu jiġi evitat fl-24 siegħa qabel ma tieħu Spedra.

Ix-xorb tal-alkoħol fl-istess ħin li tkun qed tieħu Spedra jista’ jżid ir-rata ta’ qalbek u jbaxxilek il-pessjoni tad-demem. Tista’ tħossok stordut (speċjalment meta tkun bilwieqfa), ikollok uġiġh ta’ ras jew tħoss qalbek tħabbat f’sidrek (palpitazzjonijiet). Ix-xorb alkoħoliku jista’ wkoll inaqqaslek il-kapaċità li jkollok erezzjoni.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-moviment jew l-istruttura tal-isperma wara dozi orali waħdiena ta’ 200 mg ta’ avanafil f’voluntiera b’saħħithom.

L-ġhoti ripetut mill-halq ta’ avanafil 100 mg fuq perjodu ta’ 26 ġimġha lil voluntiera b’saħħithom u rġiel b’difunzjoni erettili ħafifa ma kienx assoċjat ma xi effett mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-konċentrazzjoni, l-ghadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Spedra jista’ jistordik jew jaffettwalek il-vista. Jekk dan iseħħ, m’għandekx issuq, tuża rota/mutur, jew tuża għodda jew magni.

3. Kif għandek tieħu Spedra

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta’ 100 mg, kif meħtieġ. M’għandekx tieħu Spedra aktar minn darba kuljum. Jista’ jkun li ngħatajt id-doża ta’ pillola waħda ta’ 200 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li d-doża ta’ 100 mg kienet ħafifa wisq għalik, jew id-doża ta’ pillola waħda ta’ 50 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li l-pillola ta’ 100 mg kienet qawwija wisq għalik. Jista’ jkun hemm il-ħtieġa ta’ aġġustamenti tad-doża jekk Spedra jintuża flimkien ma’ ċerti mediċini oħra. Jekk qed tieħu mediċina bħal erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir jew verapamil (‘inibituri moderati ta’ CYP3A4’) id-doża rakkomandata ta’ Spedra hija pillola waħda ta’ 100 mg, b’intervall ta’ mill-anqas jumejn bejn id-doži.

Għandek tieġu Spedra madwar kwarta sa' nofs siegħa qabel ma jkollok kopulazzjoni sesswali. Ftakar li Spedra jgħinek biex ikollok erezzjoni jekk tkun sesswalment stimulat.

Spedra jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti; jekk jittiehed mal-ikel, jista' jdum aktar biex jaħdem.

Jekk tieġu Spedra aktar milli suppost

Jekk tieġu Spedra aktar milli suppost, għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih. Jista' jkollok aktar effetti sekondarji mis-soltu u jistgħu jkunu aghar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' Spedra, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:

- erezzjoni li ma tgħaddix (“prijapiżmu”). Jekk ikollok erezzjoni li ddum aktar minn 4 siegħat, din għandha tiġi kkurata malajr kemm jista' jkun peress li tista' ssir hsara permanenti lill-pene tiegħek (inkluż li ma jkunx jista' jkollok erezzjonijiet).
- vista mċajpra.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista f'għajjn waħda jew fit-tnejn.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tas-smiġħ (xi kultant tista' wkoll tħossok stordut jew tħoss żarżir f'widnejk).

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih, jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras
- fwawar
- kongestjoni fl-immieher

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- tħossok stordut
- tħossok bi nġhas jew għajjien ħafna
- kongestjoni fis-sinus
- uġiġħ fid-dahar
- fwawar
- tħossok bla nifs meta teżerċita lilek innifsek
- tibdil fit-taħbita tal-qalb li jidher fl-intraċċar tal-qalb (ECG)
- żieda fit-taħbit tal-qalb
- tħoss qalbek tħabbat f'sidrek (palpitazzjonijiet)
- indiġestjoni, tħossok ma tiflaħx u mdardar
- vista mċajpra
- żieda fl-enzimi tal-fwied

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- influwenza
- mard bħal tal-influwenza

- imnieher misdud jew inixxi
- rih tal-ħuxlief ('hayfever')
- kongestjoni fl-imnieher, fis-sinusijiet jew fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja li ġġib l-arja fil-pulmun
- gotta
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- eġakulazzjoni prematura
- thossok stramb
- thoss nuqqas ta' kwiet f'gismek
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ serju fis-sider
- taħbita mgħaġġla tal-qalb
- pressjoni għolja tad-demem
- ħalq xott
- uġiġħ fl-istonku jew ħruq ta' stonku
- uġiġħ jew skonfort fil-parti t'isfel tal-addome
- dijarea
- raxx
- uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb tal-parti t'isfel tas-sider
- uġiġħ fil-muskoli
- spażmi fil-muskoli
- awrina frekwenti
- disturb fil-pene
- erezzjoni spontanja mingħajr stimolazzjoni sesswali
- ħakk fil-parti ġenitali
- thossok dghajjed jew għajjed il-ħin kollu
- nefha fis-saqajn jew fl-għekiesi
- zieda fil-pressjoni tad-demem
- awrina roża jew ħamra, demem fl-awrina
- ħoss mill-qalb anormali żejjed
- riżultat anormali tat-test tad-demem għal test tal-prostata msejjaħ "PSA"
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-bilirubina, kimika prodotta mit-tkissir normali ta' ċelluli ħomor tad-demem
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-kreatinina, kimika li titneħħa fl-awrina, u kejl tal-funzjoni tal-kliewi
- zieda fil-piż
- deni
- fġir mill-imnieher

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spedra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina ma tehtiegx kondizzjoni speċjali ta' kif tinhażen.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Spedra

- Is-sustanza attiva hija avanafil. Kull pillola fiha 100 mg ta' avanafil.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, fumaric acid, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose low substituted, calcium carbonate, magnesium stearate u ferric oxide yellow (E172).

Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett

Spedra huwa pillola ovali safra ċara, immarkata b'“100” fuq naħa waħda. Il-pilloli jiġu f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f'pakketti li fihom 2 pilloli x1, 4 pilloli x1, 8 pilloli x1, jew 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1161, Il-Lussemburgu

Il-Lussemburgu

Manifattur:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Il-Ġermanja

jew

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”

ЕООД

тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Spedra 200 mg pilloli

avanafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra
3. Kif għandek tiehu Spedra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Spedra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuża

Spedra fih is-sustanza attiva avanafil. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' phosphodiesterase tat-tip 5 (PDE5). Spedra huwa kura għal irġiel adulti li jbatu min problema tal-errezzjoni tal-pene (magħrufa wkoll bħala impotenza). Dan huwa meta ma tistax tikseb, jew iżżomm pene iebes u erett kif inhu meħtieġ għal attività sesswali.

Spedra jaħdem billi jgħin lill-vini u l-arterji fil-pene tiegħek jirrilassaw. Dan iżid il-rilaxx tad-demem fil-pene tiegħek, u jgħinuh jibqa' iebes u erett meta teċita ruħek sesswalment. Spedra ma jikkuralekx il-kundizzjoni tiegħek.

Huwa importanti li tinnota li Spedra jaħdem biss jekk tkun stimulat sesswalment. Inti u s-sieheb/sieħba tiegħek xorta jkollkom bżonn tużaw *foreplay* biex thejju ruħkom għas-sess – l-istess kif kontu tagħmlu kieku ma kontx qed tiehu medicina biex tgħinek.

Spedra mhuwiex se jgħinek jekk m'għandekx problema tal-errezzjoni. Spedra mhuwiex għan-nisa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

Tiħux Spedra:

- Jekk inti allergiku għal avanafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- Jekk qed tiehu medicini "nitrati" għal uġiħ fis-sider (angina), bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra jista' jżid l-effetti ta' dawn il-medicini u jbxaxxi severament il-pessjoni tad-demem tiegħek
- Jekk qed tiehu medicini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir

- Jekk qed tiehu mediċini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew voriconazole jew ċerti antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin
- Jekk għandek problema kardijaka serja
- Jekk kellek puplesija jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur
- Jekk għandek pressjoni tad-demem baxxa jew pressjoni tad-demem għolja mhux ikkontrollati bil-mediċini
- Jekk għandek uġiġh fis-sider (angina) jew jaqbdok uġiġh f' sidrek waqt kopulazzjoni sesswali
- Jekk għandek problema serja fil-fwied jew fil-kliewi
- Jekk għandek telf fil-vista f' għajnejn minhabba li ma jkollokx biżżejjed demm li jasal għal għajnejk (newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika [NAION])
- Jekk għandek ċerti problemi serji fl-għajnejn fil-familja tiegħek (bħal retinitis pigmentosa)
- Jekk inti qed tiehu riociguat. Din il-mediċina tintuża biex titratta ipertensjoni fl-arterji tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demem għolja fil-pulmuni) u ipertensjoni tromboembolika kronika tal-pulmuni (i.e., pressjoni tad-demem għolja fil-pulmuni minhabba tagħqid tad-demem). Inibituri ta' PDE5 intwerew li jżidu l-effetti ta' tnaqqis fil-pressjoni ta' din il-mediċina. Jekk inti qed tiehu riociguat jew jekk mintix ċert għid lit-tabib tiegħek.

Tiħux Spedra jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Spedra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Spedra:

- Jekk għandek problema fil-qalb. Jista' jkun riskjuż għalik li jkollok kopulazzjoni sesswali
- Jekk tbat minn prijapiżmu, jiġifieri erezzjoni persistenti li ddum 4 sigħat jew aktar. Dan jista' jiġri f' irġiel b'kundizzjonijiet bħall-marda tas-*sickle cell*, b'majeloma multipla jew b'lewkimja
- Jekk għandek kundizzjoni fiżika li taffettwa l-forma tal-pene tiegħek (bħal angulazzjoni, il-marda ta' Peyronie jew fibrozi kavernożali)
- Jekk għandek disturb ta' fsada jew ulċerazzjoni peptika attiva.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Problemi bil-vista jew bis-smiġh tiegħek

Xi rġiel li kienu qed jieħdu mediċini bħal Spedra kellhom problemi bil-vista jew bis-smiġh tagħhom – ara “Effetti sekondarji serji” f' sezzjoni 4 għal aktar dettalji. Mhuwiex magħruf jekk dawn il-problemi humiex direttament relatati ma' Spedra, ma' mard ieħor li jista' jkollok jew kombinazzjoni ta' fatturi.

Jekk tesperjenza tnaqqis f' daqqa jew telf tal-vista jew il-vista tiegħek tkun mgħawwġa jew baxxa waqt li tkun qed tiehu Spedra, ieqaf hu Spedra u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Tfal u adolexxenti

Spedra ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Spedra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Dan minhabba li Spedra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Spedra.

B' mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek u tiħux Spedra jekk qed tiehu mediċini “nitrati” għal uġiġh fis-sider (angina) bħal amyl nitrite jew glyceryl trinitrate. Spedra ntweraw li jżid l-effetti ta' dawn il-mediċini u jibaxxilek severament il-pressjoni tad-demem. Barra minn hekk, ma għandekx tiehu Spedra jekk qed tiehu mediċini għall-HIV jew l-AIDS bħal ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir jew atazanavir jew jekk qed tiehu mediċini għal infezzjonijiet fungali bħal ketoconazole, itraconazole jew

voriconazole jew ċerti antibijotiċi għal infezzjonijiet batteriċi, bħal clarithromycin jew telithromycin (ara l-bidu ta' sezzjoni 2 taht 'Tihux Spedra').

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- hekk imsejja "*alpha blockers*" – għal problemi tal-prostata jew biex ibaxxulek il-pressjoni tad-demem għolja
- mediċini għal taħbit irregolari tal-qalb ("arritmija") bħal quinidine, procainamide, amiodarone jew sotalol
- antibijotiċi għall-infezzjonijiet bħal erythromycin
- phenobarbital jew primidone – għall-epilessija
- carbamazepine – għall-epilessija, biex tistabilizza l-burdata tiegħek jew għal ċerti tipi ta' uġiġh
- mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta' Spedra fil-ġisem ('inibituri moderati ta' CYP3A4') inklużi amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil
- riociguat.

Tużax Spedra flimkien ma' kura oħra għad-disfunzjoni erettili bħal sildenafil, tadalafil jew vardenafil.

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Spedra. Dejjem għandek taċċerta ruġhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Spedra ma' xorb u alkohol

Il-meraq tal-*grapefruit* jista' jżid l-espożizzjoni għall-mediċina u għandu jiġi evitat fl-24 siegħa qabel ma tieħu Spedra.

Ix-xorb tal-alkoħol fl-istess hin li tkun qed tieħu Spedra jista' jżid ir-rata ta' qalbek u jbaxxilek il-pressjoni tad-demem. Tista' tħossok stordut (speċjalment meta tkun bilwieqfa), ikollok uġiġh ta' ras jew tħoss qalbek tħabbat f'sidrek (palpitazzjonijiet). Ix-xorb alkoħoliku jista' wkoll inaqqaslek il-kapaċità li jkollok erezzjoni.

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-moviment jew l-istruttura tal-isperma wara dozi orali waħdiena ta' 200 mg ta' avanafil f'voluntiera b'saħħithom.

L-ghoti ripetut mill-halq ta' avanafil 100 mg fuq perjodu ta' 26 ġimgħa lil voluntiera b'saħħithom u rġiel b'disfunzjoni erettili ħafifa ma kienx assoċjat ma xi effett mhux mistenni u mhux xieraq fuq il-konċentrazzjoni, l-għadd, il-motilità u l-morfologija tal-isperma.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Spedra jista' jistordik jew jaffettwalek il-vista. Jekk dan iseħħ, m'għandekx issuq, tuża rota/mutur, jew tuża għodda jew magni.

3. Kif għandek tieħu Spedra

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruġhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 100 mg, kif meħtieġ. M'għandekx tieħu Spedra aktar minn darba kuljum. Jista' jkun li ngħatajt id-doża ta' pillola waħda ta' 200 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li d-doża ta' 100 mg kienet ħafifa wisq għalik, jew id-doża ta' pillola waħda ta' 50 mg jekk it-tabib tiegħek iddeċieda li l-pillola ta' 100 mg kienet qawwija wisq għalik. Jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' aġġustamenti tad-doża jekk Spedra jintuża flimkien ma' ċerti mediċini oħra. Jekk qed tieħu mediċina bħal erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir jew

verapamil ('inibituri moderati ta' CYP3A4') id-doża rakkomandata ta' Spedra hija pillola waħda ta' 100 mg, b'intervall ta' mill-anqas jumejn bejn id-doži.

Għandek tieħu Spedra madwar kwarta sa' nofs siegħa qabel ma jkollok kopulazzjoni sesswali. Ftakar li Spedra jgħinek biex ikollok erezzjoni jekk tkun sesswalment stimulat.

Spedra jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti; jekk jittiehed mal-ikel, jista' jdum aktar biex jaħdem.

Jekk tieħu Spedra aktar milli suppost

Jekk tieħu Spedra aktar milli suppost, għandek tgħid lit-tabib tiegħek minnufih. Jista' jkollok aktar effetti sekondarji mis-soltu u jistgħu jkunu aghar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' Spedra, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:

- erezzjoni li ma tgħaddix ("priġapizmu"). Jekk ikollok erezzjoni li ddum aktar minn 4 siegħat, din għandha tiġi kkurata malajr kemm jista' jkun peress li tista' ssir ħsara permanenti lill-pene tiegħek (inkluż li ma jkunx jista' jkollok erezzjonijiet).
- vista mċajpra.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tal-vista f'għajjn waħda jew fit-tnejn.
- tnaqqis f'daqqa jew telf tas-smiġh (xi kultant tista' wkoll tħossok stordut jew tħoss żarżir f'widnejk).

Ieqaf hu Spedra u ara tabib minnufih, jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji ta' hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- uġiġh ta' ras
- fwawar
- kongestjoni fl-innieher

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- tħossok stordut
- tħossok bi nġhas jew għajjen hafna
- kongestjoni fis-sinus
- uġiġh fid-dahar
- fwawar
- tħossok bla nifs meta tezerċita lilek innifsek
- tibdil fit-taħbita tal-qalb li jidher fl-intraċċar tal-qalb (ECG)
- zieda fit-taħbit tal-qalb
- tħoss qalbek tħabbat f'sidrek (palpitazzjonijiet)
- indigestjoni, tħossok ma tiflaħx u mdardar
- vista mċajpra
- zieda fl-enzimi tal-fwied

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- influwenza
- mard bħal tal-influwenza
- imnieher misdud jew inixxi
- riħ tal-ħuxlief ('hayfever')
- kongestjoni fl-imnieher, fis-sinusijiet jew fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja li ġġib l-arja fil-pulmun
- gotta
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- eġakulazzjoni prematura
- thossok stramb
- thoss nuqqas ta' kwiet f'gismek
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ serju fis-sider
- taħbita mġhaġġla tal-qalb
- pressjoni għolja tad-demmm
- ħalq xott
- uġiġħ fl-istonku jew ħruq ta' stonku
- uġiġħ jew skonfort fil-parti t'isfel tal-addome
- dijarea
- raxx
- uġiġħ fil-parti t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb tal-parti t'isfel tas-sider
- uġiġħ fil-muskoli
- spażmi fil-muskoli
- awrina frekwenti
- disturb fil-pene
- erezzjoni spontanja mingħajr stimulazzjoni sesswali
- ħakk fil-parti ġenitali
- thossok dġhajjef jew ġhajjien il-ħin kollu
- nefħa fis-saqajn jew fl-għekiesi
- zieda fil-pressjoni tad-demmm
- awrina roża jew ħamra, demmm fl-awrina
- ħoss mill-qalb anormali żejjed
- riżultat anormali tat-test tad-demmm għal test tal-prostata msejjaħ "PSA"
- riżultat anormali tat-test tad-demmm għall-bilirubina, kimika prodotta mit-tkissir normali ta' ċelluli ħomor tad-demmm
- riżultat anormali tat-test tad-demmm għall-kreatinina, kimika li titneħħa fl-awrina, u kejl tal-funzjoni tal-kliewi
- zieda fil-piż
- deni
- fġir mill-imnieher

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Spedra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina ma teħtieġx kondizzjoni speċjali ta' kif tinħażen.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Spedra

- Is-sustanza attiva hija avanafil. Kull pillola fiha 200 mg ta' avanafil.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, fumaric acid, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose low substituted, calcium carbonate, magnesium stearate u ferric oxide yellow (E172).

Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett

Spedra huwa pillola ovali safra ċara, immarkata b'"200" fuq naħa waħda. Il-pilloli jigu f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f'pakketti li fihom 2 pilloli x1, 4 pilloli x1, 8 pilloli x1, jew 12-il pillola x1.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

1, Avenue de la Gare,

L-1161, Il-Lussemburgu

Il-Lussemburgu

Manifattur:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Il-Ġermanja

jew

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE

Τηλ: +30 210 8316111-13

Sverige

Pharmaprim AB

Tel: +46 8355933

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic

Tel: +371 67103210

United Kingdom (Northern Ireland)

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.

Tel: +44 (0)1628 856400

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal avanafil, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar korjoretinopatija seruża ċentrali mil-letteratura u rapporti spontanji li jinkludu f'każ wieħed relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge pożittiv u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn avanafil u korjoretinopatija seruża ċentrali hija mill-inqas possibiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom avanafil għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal avanafil is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom avanafil mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.