

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 50 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 50 mg avanafiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollased ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on pressitud „50”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel.

Spedra efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 100 mg, mis võetakse vajaduse korral ligikaudu 15...30 minutit enne sugühet (vt lõik 5.1). Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest tohib annust suurendada maksimaalse annuseni 200 mg või vähendada 50 mg-ni. Maksimaalne annustamissagedus on üks kord ööpäevas. Ravivastuse saavutamiseks on vaja seksuaalset stimuleerimist.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad mehed (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed 70-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min, aga < 80 ml/min), kes osalesid III faasi uuringutes, ilmnes nõrgem toime kui normaalse neerutalitlusega isikutel.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass C) on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsiendid peavad ravi alustama minimaalse toimiva annusega ja kohandama annust vastavalt taluvusele.

Kasutamine diabeediga meestel

Diabeediga patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja.

Lapsed

Puudub Spedra asjakohane kasutus lastel erektsioonihäire näidustusel.

Kasutamine patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Patsiendid, kes saavad samal ajal ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (sh erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil), ei tohi avanafiili maksimaalne soovitatav annus ületada 100 mg ning annustevaheline intervall peab olema vähemalt 48 tundi (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne. Kui Spedrat võetakse koos toiduga, võib toime algus võrreldes tühja kõhuga olla hilisem (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsiendid, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit) (vt lõik 4.5).

Fosfodiesteras V (PDE5) inhibiitorite, sealhulgas avanafiili, koosmanustamine guanülaattsüklaasi stimulaatoritega nagu riotsiguat on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Enne Spedra määramist olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidele peavad arstid kaaluma sugühet kui võimalikku riski südamele.

Avanafiili kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- olnud müokardiinfarkt, insult või eluohtlik arütmia viimase 6 kuu jooksul;
- rahuolekus hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg) või hüpertensioon (vererõhk > 170/100 mmHg);
- ebastabiilne stenokardia, sugühte ajal esinev stenokardia või NYHA II klassi või suurema klassi südame paispuudulikkus.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Childi-Pugh' klass C).

Raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Patsiendid, kellel on ühes silmas nägemiskaotus mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu, sõltumata sellest, kas see episood oli seotud varasema kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Teadaolevate pärilike degeneratiivsete silma võrkkesta haigustega patsiendid.

Patsiendid, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne farmakoloogilise ravi kaalumist tuleb võtta meditsiiniline anamnees ja teha füüsiline läbivaatus erektsioonihäire diagnoosimiseks ning selle võimalike põhjuste leidmiseks.

Kardiovaskulaarne seisund

Enne erektsioonihäire mis tahes ravi määramist peab arst hindama patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, sest suguühetega kaasneb teatud risk südamele (vt lõik 4.3). Avanafiilil on vasodilateerivad omadused, põhjustades kerget ja mööduvat vererõhu langust (vt lõik 4.5) ja tugevdades sellega nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3). Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega, nt aordistenoosi ja idiopaatilise hüpertroofilise subaortaalse stenoosiga patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh PDE5 inhibiitorite toime suhtes.

Priapism

Patsiendid, kellel esinevad vähemalt 4 tundi kestvad erektsioonid (priapism), peavad pöörduma otsekohe arsti poole. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see kahjustada peenisekude ja põhjustada potentsi püsivat kaotust. Avanafiili tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõi), või patsientidel, kellel esinevad seisundid, mis võivad soodustada priapismi teket (sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Nägemishäired

Teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja mittearteriitiilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) juhtudest. Patsiendile tuleb soovitada äkki tekkivate nägemishäirete korral lõpetada Spedra kasutamine ja pöörduda otsekohe arsti poole (vt lõik 4.3).

Mõju verejooksule

Inimese trombotsüütidega *in vitro* korraldatud uuringute andmetel puudub PDE5 inhibiitoritel iseenesest toime trombotsüütide agregatsioonile, kuid suurtes (supraterapeutilises) annustes võivad need tugevdada lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi antiagregatiivset toimet. Inimestel ei mõjuta PDE5 inhibiitorid veritsusaega kasutamisel üksi või kombinatsioonis atsetüülalitsüülhappega.

Puudub ohutusteave avanafiili manustamise kohta veritsushäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Avanafiili tohib nende seisunditega patsientidele seepärast manustada alles pärast hoolikat kasulikkuse ja riski hindamist.

Kuulmise halvenemine või äkiline kuulumiskaotus

Patsientidele tuleb selgitada, et nad kuulmise äkilise halvenemise või kaotuse korral lõpetaksid PDE5 inhibiitorite, sh avanafiili võtmise ja pöörduksid kohe arsti poole. Sellistest nähtudest, millega võivad kaasneda tinnitus ja peapööritus, on teatatud ajalises seoses PDE5 inhibiitorite võtmisega. Ei ole võimalik määrata, kas need nähud on otseselt seotud PDE5 inhibiitorite kasutamise või muude teguritega.

Kasutamine koos alfablokaatoritega

Alfablokaatorite ja avanafiili samaaegne kasutamine võib põhjustada mõnel patsiendil sümptomaatilist hüpotensiooni aditiivsete vasodilateerivate toimete tõttu (vt lõik 4.5). Kaaluda tuleb järgmisi asjaolusid:

- Enne Spedra-ravi alustamist peab patsientide ravi alfablokaatoritega olema stabiilne. Patsientidel, kelle hemodünaamika on ebastabiilne alfablokaatorite monoterapia ajal, esineb avanafiili samaaegsel kasutamisel suurenenud sümptomaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

- Patsientidel, kelle seisund alfablokaatoritega ravi ajal on stabiilne, tuleb ravi avanafiiliga alustada väikseima annusega (50 mg).
- Patsientidel, kes juba võtavad optimaalset Spedra annust, tuleb ravi alfablokaatoritega alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järkjärguline suurendamine võib olla seotud edasise vererõhu langusega avanafiili võtmisel.
- Avanafiili ja alfablokaatorite ohutut kooskasutamist võivad mõjutada muud tegurid, sealhulgas intravaskulaarse ruumala vähenemine ja teised antihüpertensiivsed ravimid.

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool või ritonaviir) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos teiste erektsioonihäire ravimitega

Spedra ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei kasutaks Spedrat sellistes kombinatsioonides.

Kasutamine koos alkoholiga

Alkoholi tarbimine koos avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni võimalust (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb öelda, et avanafiili ja alkoholi samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni, pearingluse või minestamise tõenäosust. Arst peab rääkima patsientidele, mida teha posturaalse hüpotensiooni nähtude korral.

Uurimata populatsioonid

Avanafiili ei ole hinnatud patsientidel, kelle erektsioonihäire põhjuseks on seljaajuvigastus või muud neuroloogilised häired, ega raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamiliste koostoimete võimalus avanafiiliga

Nitraadid

On tõendatud, et tervetel isikutel tugevdab avanafiil nitraatide hüpotensiivset toimet võrreldes platseeboga. Arvatakse, et selle põhjuseks on nitraatide ja avanafiili kombineeritud toime lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Avanafiili manustamine on seepärast patsientidele, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit), vastunäidustatud. Kui nitraadi manustamist peetakse eluohtlikus olukorras meditsiiniliselt vajalikuks, on patsiendil, kes on võtnud avanafiili 12 tunni jooksul, olulise ja potentsiaalselt ohtliku vererõhu languse tõenäosus suurenenud. Sellistes tingimustes tohib nitraate manustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all koos asjakohase hemodünaamika jälgimisega (vt lõik 4.3).

Süsteemset vererõhku langetavad ravimid

Vasodilataatorina võib avanafiil langetada süsteemset vererõhku. Kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis teise süsteemset vererõhku langetava ravimiga, võivad lisatoimed põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (nt pearinglus, peapööritus, minestamine või minestamistunne). III faasi kliinilistes uuringutes ei esinenud hüpotensiooni juhte, kuid esines mõni pearingluse episood (vt lõik 4.8). Avanafiili III faasi kliinilistes uuringutes esines üks minestamiseepisood platseeboga ja üks episood 100 mg avanafiiliga.

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega (nt aordistenoos, idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid ja patsiendid, kelle vererõhu autonoomne regulatsioon on tugevasti häiritud, võivad olla eriti tundlikud vasodilataatorite, sealhulgas avanafiili toime suhtes.

Alfablokaatorid

Hemodünaamilisi koostoimeid doksasosiini ja tamsulosiiniga uuriti tervetel isikutel kaheperioodilise ristuva ülesehitusega uuringus. Stabiilset doksasosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 2,5 mmHg ja 6,0 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 7 isikul 24st

kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4).

Stabiilset tamsulosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 3,6 mmHg ja 3,1 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 5 isikul 24st kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4). Teateid minestuse või muude vererõhu langusega seotud raskete kõrvaltoimete kohta ei esinenud kummaski osalejate kohordis.

Muud hüpertensioonivastased ained peale alfablokaatorite

Kliinilises uuringus hinnati avanafiili toimet valitud antihüpertensiivsete ravimite (amlodipiin ja enalapriil) hüpertensioonivastase toime tugevnemisele. Tulemused näitasid lamades mõõdetud vererõhu keskmist maksimaalset langust enalapriiliga 2/3 mmHg ja amlodipiiniga 1/-1 mmHg avanafiili koosmanustamisel võrreldes platseeboga. Statistiliselt oluline lamades mõõdetud diastoolse vererõhu maksimaalse languse erinevus esines ainult enalapriili ja avanafiiliga, vererõhu lähteväärtus taastus 4 tundi pärast avanafiili annustamist. Mõlemas kohordis esines 1 isikul vererõhu langus ilma hüpotensiooni sümptomiteta, mis lahenes 1 tunni jooksul pärast tekkimist. Avanafiilil puudus toime amlodipiini farmakokineetikale, kuid amlodipiin suurendas avanafiili maksimaalset ja koguekspositsiooni vastavalt 28% ning 60% võrra.

Alkohol

Alkoholi tarbimine kombinatsioonis avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimise võimalust. Tervetel isikutel korraldatud üksikannuste kolmesuunalise ristuva ülesehitusega uuringus oli keskmine maksimaalne diastoolse vererõhu langus oluliselt suurem pärast avanafiili manustamist koos alkoholiga kui ainult avanafiili (3,2 mmHg) või alkoholi (5,0 mmHg) manustamise järel (vt lõik 4.4).

Muud erektsioonihäire ravimid

Avanafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju avanafiilile

Avanafiil on CYP3A4 substraat ja metaboliseerub peamiselt selle kaudu. Uuringud on näidanud, et ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4, võivad suurendada avanafiili ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

CYP3A4 inhibiitorid

Selektiivne ja väga tugev CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} -väärtust ja plasmakontsentratsiooni (AUC) vastavalt 3 ja 14 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Väga tugev CYP3A4 inhibiitor ritonaviir (600 mg kaks korda ööpäevas), mis inhibeerib ka CYP2C9, suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 13 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Teistel tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, sakvinaaviir, neflinaaviir, indinaviir, atasanaviir ja telitromütsiin) on eeldatavalt sarnased toimed. Seepärast on avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor erütromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 3 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 8 tunnini. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil) on eeldatavalt sarnased toimed. Samal ajal mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvate patsientide maksimaalne soovitatav avanafiili annus ei tohi seetõttu ületada annust 100 mg üks kord 48 tunni jooksul (vt lõik 4.2).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, suurendavad muud CYP3A4 inhibiitorid (sh greibimahl) avanafiili plasmakontsentratsiooni. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda greibimahla tarvitamisest 24 tundi enne avanafiili võtmist.

CYP3A4 substraat

Amlodipiin (5 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 28% ning 60% võrra. Neid kontsentratsiooni muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Avanafiili üksikannusel puudus mõju amlodipiini kontsentratsioonile plasmas.

Kuigi avanafiili koostoimeid rivaroksabaani ja apiksabaaniga (mõlemad on CYP3A4 substraadid) ei ole uuritud, koostoimeid eeldatavalt ei esine.

Tsütokroom P450 indutseerijad

CYP-indutseerijate, eriti CYP3A4-indutseerijate (nt bosentaan, karbamasepiin, efavirens, fenobarbitaal ja rifampitsiin) võimalikku toimet avanafiili farmakokineetikale ja efektiivsusele ei ole hinnatud. Avanafiili ja CYP-indutseerija samaaegset kasutamist ei soovitata, sest see võib vähendada avanafiili efektiivsust.

Avanafiili mõju muudele ravimitele

Tsütokroom P450 inhibeerimine

In vitro uuringute põhjal inimese maksa mikrosoomidega ei põhjusta avanafiil ravimite koostoimeid CYP1A1/2, 2A6, 2B6 ja 2E1-ga. Lisaks näitasid avanafiili metaboliidid (M4, M16 ja M27) samuti minimaalset CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 inhibeerimist. Nende andmete alusel ei eeldata, et avanafiilil oleks oluline mõju teistele nende ensüümide poolt metaboliseeritud ravimitele.

Kuigi *in vitro* andmed tuvastasid avanafiili võimaliku koostoime CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4-ga, ei näidanud täiendavad kliinilised uuringud omeprasooli, rosiglitasoni ja desipramiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP 2C19, 2C8/9 ja 2D6-ga.

Tsütokroom P450 indutseerimine

CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 potentsiaalset indutseerimist avanafiili poolt hinnati primaarsetes inimese hepatotsüütides *in vitro*, kuid kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides indutseerimist ei täheldatud.

Transporterid

In vitro tulemused näitasid, et avanafiilil on mõõduka tugevusega P-gp substraat ja P-gp inhibiitor, digoksiini kui P-gp substraadi suhtes, kontsentratsioonides, mis on väiksemad arvutuslikest kontsentratsioonidest sooles. Avanafiili võime sekkuda teiste ravimite P-gp vahendatud transporti ei ole teada.

In vitro andmete põhjal võib avanafiil kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides olla BCRP inhibiitor. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole avanafiil OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP inhibiitor.

Avanafiili mõju teistele transporteritele ei ole teada.

Riotsiguaat

Prekliinilised uuringud näitasid PDE5 inhibiitoritel manustatuna kombinatsioonis riotsiguaadiga täiendavat süsteemset vererõhku alandavat toimet. Kliinilised uuringud on näidanud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite vererõhku alandavat toimet. Uuritud populatsioonis ei leitud tõendeid kombinatsiooni soodsa kliinilise toime kohta. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine PDE5 inhibiitoritega, sealhulgas avanafiiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spedra ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Avanafiili kasutamise kohta rasedatel andmeid ei ole. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Puuduvad andmed avanafiili kasutamise kohta imetamise ajal.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatoosidide liikuvusele ega morfoloogiale.

Tervetel vabatahtlikel ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestel läbiviidud kliinilises uuringus, kus 26 nädala vältel manustati suukaudselt 100 mg avanafiili ööpäevas, ei seostatud seda ühegi ebasoodsa toimega spermatoosidide kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spedral on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Et avanafiili kliinilistes uuringutes teatati peeringlusest ja nägemishäiretest, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate kasutamist teadma, kuidas nad Spedrale reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Spedra ohutusprofiil põhineb kliinilises arendusprogrammis avanafiiliga ravitud 2566 uuringuosalise andmetel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, punetus, nina ja ninakõrvalurgete kinnisus ning seljavalu. Avanafiiliga ravitud isikutel esines kõrvaltoimeid ja ülitundlikkusreaktsioone sagedamini neil, kelle kehamassiindeks (KMI) oli < 25 (normaalse KMI-ga isikud).

Pikaajalises kliinilises uuringus vähenes kõrvaltoimetega patsientide hulk ravimi võtmise aja pikenedamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on toodud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed MedDRA sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Gripp Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired			Hooajaline allergia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Podagra
Psühhiaatrilised häired			Unetus Enneaegne seemnepurse Kohatu meeleolu
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peeringlus Unisus Ninakõrvalurgete valu	Psühhomotoorne hüperaktiivsus

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Silmakahjustused		Ähmane nägemine	
Südamehäired		Südamepekslemine	Stenokardia Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Nahapunetus	Kuumahood	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Ninakõrvalurgete kinnisus Pingutusdüsnoe	Rinorröa Ülemiste hingamisteede kinnisus Epistaks
Seedetrakti häired		Düspepsia Iiveldus Oksendamine Ebamugavustunne maos	Suukuivus Gastriit Alakõhuvalu Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve
Skeletilihaste ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Lihaspõletik	Kubemevalu Lihaspõletik Lihaspõletik
Neerude ja kuseteede häired			Pollakisuuria
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired			Suguti häired Iseeneslik suguti jäigastumine Sügelus kubemes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus	Asteenia Valu rinnus Gripilaadne haigus Perifeersed tursed
Uuringud		Maksaensüümide sisalduse suurenemine Patoloogiline elektrokardiogramm Südame löögisageduse kiirenemine	Vererõhu tõus Veri uriinis Südamekahinad Prostataepiteelilise antigeeni sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus Vere bilirubiinisalduse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Kehatemperatuuri tõus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral täheldatud valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) ning äkilisest kuulmiskaotuse juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud (vt lõik 4.4).

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust priapismi juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud.

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust hematuria, hematospermia ja peenise verejooksu juhtudest.

Hüpotensioonist on turuletulekujärgselt teatatud teiste PDE5 inhibiitorite puhul ja avanafiili kliinilistes uuringutes on teatatud peeringlusest, mis on tavaliselt madala vererõhuga kaasnev sümptom (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele on manustatud avanafiili kuni 800 mg üksikannusena ja patsientidele on manustatud korduvannuseid kuni 300 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati väiksemate annuste korral, kuid esinemissagedus ja raskus olid suuremad.

Üleannustamisel tuleb vajaduse korral võtta standardseid toetavaid meetmeid. Renaalne dialüüs ei suurenda eeldatavasti kliirensit, sest avanafiil on tugevasti seotud plasmavalkudega ega eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: erektsioonihäirete korral kasutatavad ained
ATC-kood: G04BE10

Toimemehhanism

Avanafiil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP)-spetsiifilise fosfodiesteras V (PDE5) selektiivne ja tugev pöörduv inhibiitor. Kui seksuaalne stimulatsioon põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, suurendab PDE5 inhibeerimine avanafiili poolt cGMP kontsentratsiooni peenise korgaskehas. See põhjustab silelihaste lõõgastumist ja vere sissevoolu peenisekudedesse, tekitades sellega erektsiooni. Avanafiilil puudub toime, kui puudub seksuaalse stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on tõendanud, et avanafiil on PDE5 suhtes väga selektiivne. Toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesterasidele (> 100 korda suurem kui PDE6-le; > 1000 korda suurem kui PDE4, PDE8 ja PDE10-le; > 5000 korda suurem kui PDE2-le ja PDE7-le; > 10 000 korda suurem kui PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11-le). Avanafiil on > 100 korda tugevam PDE5 suhtes kui PDE6 suhtes, mida leidub võrkkestas ja mille funktsioon on fototransduktsioon. Oluline on ligikaudu 20 000 korda suurem selektiivsus PDE5 kui PDE3 suhtes, mis on südames ja veresoontes sisalduv ensüüm, sest PDE3 osaleb südame kontraktilsuse reguleerimises.

Peenise pletüsmograafia uuringus (RigiScan) tekitas 200 mg avanafiili annus erektsioone, mida peeti mõnel mehel juba 20 minutit pärast annustamist suguühete jaoks piisavaks (60% jäikus RigiScani järgi). Osalejate üldine ravivastus avanafiilile oli võrreldes platseeboga statistiliselt erinev 20...40-minutilise ajaintervalli jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes hinnati avanafiili toimet erektsioonihäirega meeste võimele saavutada maksimaalne erektsioon, mis on piisav rahuldavaks suguühteks. Avanafiili hinnati neljas kuni 3 kuud kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmadega uuringus

erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis, erektsioonihäire ja 1. või 2. tüüpi diabeediga patsientidel ning erektsioonihäirega patsientidel pärast bilateraalset närve säästvat radikaalset prostatektoomiat. Neljandas uuringus uuriti kahe annuse (100 mg ja 200 mg) avanafiili toime algust seoses iga isikuga seotud seksuaalühte üritustega, mis lõppesid eduka seksuaalvahekorraga. Kokku 1774 patsienti said avanafiili, mida võeti vajaduse korral vastavalt annuses 50 mg (üks uuring), 100 mg ja 200 mg (neli uuringut). Patsiente juhendati, et nad võtaksid uuringuravimi 1 annuse 30 minutit enne suguuhte algust. Avanafiili erotogeense toime alguse hindamiseks julgustati neljandas uuringus patsiente üritama suguuhet ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg või 200 mg ravimiannuse võtmist.

Patsientide alarühm osales ka avatud jätku-uuringus, kus 493 patsienti said avanafiili vähemalt 6 kuud ja 153 patsienti vähemalt 12 kuud. Patsientidele määrati algul 100 mg avanafiili ja millal tahes uuringu jooksul võisid nad taotleda avanafiili annuse suurendamist 200 mg-ni või vähendamist 50 mg-ni sõltuvalt individuaalsest ravivastusest.

Kõigis uuringutes täheldati avanafiili kõigi kolme annuse korral kõigi esmaste efektiivsusnäitajate statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga. Erinevused säilisid pikaajalisel ravil (nii üldises erektsioonihäirete populatsioonis, erektsioonihäiretega diabeetikutel ja erektsioonihäiretega meestel, kellele oli tehtud kahepoolne närve säästev radikaalne prostatektoomia kui ka avatud jätku-uuringus).

Erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis oli edukate suguuhete keskmine protsent 47%, 58% ja 59% vastavalt avanafiili 50 mg, 100 mg ja 200 mg annuse rühmades, võrreldes ligikaudu 28% platseebo korral.

1. või 2. tüüpi diabeediga meestel oli edukate suguuhete keskmine protsent 34% ja 40% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 21%.

Edukate suguuhete keskmine protsent oli erektsioonihäirega meestel pärast bilateraalset närve säästvat prostatektoomiat 23% ja 26% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 9%.

Toime alguse uuringus näitas avanafiil statistiliselt olulist paranemist esimeses tulemusnäitajas (keskmiselt edukaid ravivastuseid isiku kohta pärast ravimannuse manustamist, vastavalt seksuaalkogemuse profiilile, *Sexual Encounter Profile 3*, SEP) võrreldes platseeboga, mille tulemusel oli edukaid suguuhteid ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg manustamist 24,71% ja ligikaudu 15 minutit pärast 200 mg manustamist 28,18%, platseebo korral oli see 13,78%.

Võrreldes platseeboga oli kõigis avanafiili põhiuuringutes edukate suguuhete protsent oluliselt suurem kõigi avanafiili annustega kõigi uuritud annustamisjärgsete intervallide korral.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Spedraga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäire korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avanafiil imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, mediaanne T_{max} on 30...45 minutit. Avanafiili farmakokineetika on annustega proportsionaalne soovitatud annusevahemikus. Avanafiil eritub peamiselt maksas metaboliseerumise teel (peamiselt CYP3A4). Samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool ja ritonaviir) kasutamine on seotud avanafiili suurenenud plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 4.5). Avanafiili terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 6...17 tundi.

Imendumine

Avanafiil imendub kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...0,75 tundi pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga. Kui avanafiili võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga, on imendumiskiirus väiksem, keskmine viivitus T_{max} on 1,25 tundi ja C_{max} -väärtuse keskmine

väheneb 39% (200 mg annus). Plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ei muutunud. Avanafiili C_{\max} -väärtuse väikeste muutuste kliiniline tähtsus arvatakse olevat minimaalne.

Jaotumine

Avanafiil seondub plasmavalkudega ligikaudu 99% ulatuses. Valkudega seondumine ei sõltu toimeaine üldkontsentratsioonist, vanusest, neeru- ega maksatalitlusest. Avanafiil ei akumulereerunud plasmas annustamisel 200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul. 45...90 minutit pärast annustamist mõõdeti tervetel vabatahtlikel avanafiili kogust spermas ja leiti, et patsientide spermas võib esineda vähem kui 0,0002% manustatud annusest.

Biotransformatsioon

Avanafiili metabolism toimub peamiselt maksa mikrosomaalsete isoenüümide CYP3A4 (põhirada) ja CYP2C9 (kõrvalrada) kaudu. Peamiste tsirkuleerivate metaboliitide M4 ja M16 plasmakontsentratsioon on lähteühendi kontsentratsioonist vastavalt ligikaudu 23% ja 29%. Metaboliidil M4 on avanafiili profiiliga sarnane fosfodiesteraasi selektiivsusprofiil ja *in vitro* PDE5 inhibeerimise tugevus on 18% avanafiili väärtusest. M4 moodustab seepärast ligikaudu 4% kogu farmakoloogilisest aktiivsusest. M16 metaboliit oli inaktiivne PDE5 suhtes.

Eritumine

Avanafiil metaboliseerub inimestel ulatuslikult. Pärast suukaudset manustamist eritub avanafiil metaboliitidena peamiselt roojas (ligikaudu 63% manustatud suukaudsest annusest) ja vähem uriinis (ligikaudu 21% manustatud suukaudsest annusest).

Teised patsientide erirühmad

Eakad mehed

Eakatel patsientidel (vähemalt 65-aastased) esines samasugune plasmakontsentratsioon, nagu täheldati noorematel patsientidel (18...45-aastased). Samas on andmed üle 70-aastaste patsientide kohta piiratud.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ... < 80 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens ≥ 30 ... < 50 ml/min) neerukahjustusega isikutel ei olnud 200 mg avanafiili üksikannuse farmakokineetika muutunud. Raske neerupuudulikkusega või hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) isikutel esines avanafiili 200 mg üksikannuse manustamisel võrreldav plasmakontsentratsioon normaalse maksatalitlusega isikutega.

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) isikutel oli kontsentratsioon 4 tundi pärast avanafiili 200 mg annuse manustamist väiksem kui normaalse maksatalitlusega isikutel. Maksimaalne kontsentratsioon ja AUC olid sarnased normaalse maksatalitlusega isikutel avanafiili efektiivse 100 mg annuse puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide fertiilsuse ja varase embrüonaalarengu uuringus esines fertiilsuse ja spermatoosidide liikuvuse vähenemine ning östraaltsükli muutused. Ebanormaalsete spermatoosidide suurenenud protsent esines annuses 1000 mg/kg/d, see annus põhjustas toksilisust ka ravitud isas- ja emasloomadel. Mõju fertiilsusele või spermatoosidide parameetritele ei täheldatud annustes kuni 300 mg/kg/d (isastel rottidel ületas AUC 9 korda inimese AUC, mis põhineb sidumata AUC alusel 200 mg annuse korral). Hiirtel või rottidel, kellele manustati annuseid kuni 600 või 1000 mg/kg/d 2 aasta jooksul, ei täheldatud raviga seotud testikulaarseid leide. Koertel, kellele manustati avanafiili

9 kuud ekspositsiooniga, mis ületas 110 korda inimestel esineva AUC maksimaalse soovitatava inimannuse (MHRD) korral, ei täheldatud samuti testikulaarseid leide.

Tiinetel rottidel ei täheldatud teratogeensuse, embrüotoksilisuse või fetotoksilisuse leide annustes kuni 300 mg/kg/d (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel 60 kg isikul). Emasloomale manustatava toksilise annuse 1000 mg/kg/d (ligikaudu 49 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral vähenes loote kehakaal teratogeensuse nähtudeta. Tiinetel küülikutel ei täheldatud teratogeensust, embrüotoksilisust ega fetotoksilisust annustes kuni 240 mg/kg/d (ligikaudu 23 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel). Küülikute uuringus esines toksilisus emasloomadele annuses 240 mg/kg/d.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus esines poegadel püsiv kehakaalu vähenemine annuste 300 mg/kg/d ja üle selle (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral ning hilinenud seksuaalareng annuste 600 mg/kg/d (ligikaudu 29 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Fumaarhape
Hüdrosüpropüülselluloos
Hüdrosüpropüülselluloos, väheasendatud
Kaltsiumkarbonaat
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alumiiniumblistrid karpides 4, 8 ja 12 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/06/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 100 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg avanafiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollased ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on pressitud „100”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel.

Spedra efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 100 mg, mis võetakse vajaduse korral ligikaudu 15...30 minutit enne sugühet (vt lõik 5.1). Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest tohib annust suurendada maksimaalse annuseni 200 mg või vähendada 50 mg-ni. Maksimaalne annustamissagedus on üks kord ööpäevas. Ravivastuse saavutamiseks on vaja seksuaalset stimuleerimist.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad mehed (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed 70-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min, aga < 80 ml/min), kes osalesid III faasi uuringutes, ilmnes nõrgem toime kui normaalse neerutalitlusega isikutel.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass C) on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsiendid peavad ravi alustama minimaalse toimiva annusega ja kohandama annust vastavalt taluvusele.

Kasutamine diabeediga meestel

Diabeediga patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja.

Lapsed

Puudub Spedra asjakohane kasutus lastel erektsioonihäire näidustusel.

Kasutamine patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Patsiendid, kes saavad samal ajal ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (sh erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil), ei tohi avanafiili maksimaalne soovitatav annus ületada 100 mg ning annustevaheline intervall peab olema vähemalt 48 tundi (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne. Kui Spedrat võetakse koos toiduga, võib toime algus võrreldes tühja kõhuga olla hilisem (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsiendid, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit) (vt lõik 4.5).

Fosfodiesteras V (PDE5) inhibiitorite, sealhulgas avanafiili, koosmanustamine guanülaattsüklaasi stimulaatoritega nagu riotsiguat on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Enne Spedra määramist olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidele peavad arstid kaaluma sugühet kui võimalikku riski südamele.

Avanafiili kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- olnud müokardiinfarkt, insult või eluohtlik arütmia viimase 6 kuu jooksul;
- rahuolekus hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg) või hüpertensioon (vererõhk > 170/100 mmHg);
- ebastabiilne stenokardia, sugühte ajal esinev stenokardia või NYHA II klassi või suurema klassi südame paispuudulikkus.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Childi-Pugh' klass C).

Raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Patsiendid, kellel on ühes silmas nägemiskaotus mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu, sõltumata sellest, kas see episood oli seotud varasema kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Teadaolevate pärilike degeneratiivsete silma võrkkesta haigustega patsiendid.

Patsiendid, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne farmakoloogilise ravi kaalumist tuleb võtta meditsiiniline anamnees ja teha füüsiline läbivaatus erektsioonihäire diagnoosimiseks ning selle võimalike põhjuste leidmiseks.

Kardiovaskulaarne seisund

Enne erektsioonihäire mis tahes ravi määramist peab arst hindama patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, sest suguühetega kaasneb teatud risk südamele (vt lõik 4.3). Avanafiilil on vasodilateerivad omadused, põhjustades kerget ja mööduvat vererõhu langust (vt lõik 4.5) ja tugevdades sellega nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3). Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega, nt aordistenoosi ja idiopaatilise hüpertroofilise subaortaalse stenoosiga patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh PDE5 inhibiitorite toime suhtes.

Priapism

Patsiendid, kellel esinevad vähemalt 4 tundi kestvad erektsioonid (priapism), peavad pöörduma otsekohe arsti poole. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see kahjustada peenisekude ja põhjustada potentsi püsivat kaotust. Avanafiili tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel esinevad seisundid, mis võivad soodustada priapismi teket (sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Nägemishäired

Teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja mittearteriitiilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) juhtudest. Patsiendile tuleb soovitada äkki tekkivate nägemishäirete korral lõpetada Spedra kasutamine ja pöörduda otsekohe arsti poole (vt lõik 4.3).

Mõju verejooksule

Inimese trombotsüütidega *in vitro* korraldatud uuringute andmetel puudub PDE5 inhibiitoritel iseenesest toime trombotsüütide agregatsioonile, kuid suurtes (supraterapeutilises) annustes võivad need tugevdada lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi antiagregatiivset toimet. Inimestel ei mõjuta PDE5 inhibiitorid veritsusaega kasutamisel üksi või kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega.

Puudub ohutusteave avanafiili manustamise kohta veritsushäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Avanafiili tohib nende seisunditega patsientidele seepärast manustada alles pärast hoolikat kasulikkuse ja riski hindamist.

Kuulmise halvenemine või äkiline kuulumiskaotus

Patsientidele tuleb selgitada, et nad kuulmise äkilise halvenemise või kaotuse korral lõpetaksid PDE5 inhibiitorite, sh avanafiili võtmise ja pöörduksid kohe arsti poole. Sellistest nähtudest, millega võivad kaasneda tinnitus ja peapööritus, on teatatud ajalises seoses PDE5 inhibiitorite võtmisega. Ei ole võimalik määrata, kas need nähud on otseselt seotud PDE5 inhibiitorite kasutamise või muude teguritega.

Kasutamine koos alfablokaatoritega

Alfablokaatorite ja avanafiili samaaegne kasutamine võib põhjustada mõnel patsiendil sümptomaatilist hüpotensiooni aditiivsete vasodilateerivate toimete tõttu (vt lõik 4.5). Kaaluda tuleb järgmisi asjaolusid:

- Enne Spedra-ravi alustamist peab patsientide ravi alfablokaatoritega olema stabiilne. Patsientidel, kelle hemodünaamika on ebastabiilne alfablokaatorite monoterapia ajal, esineb avanafiili samaaegsel kasutamisel suurenenud sümptomaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

- Patsientidel, kelle seisund alfablokaatoritega ravi ajal on stabiilne, tuleb ravi avanafiiliga alustada väikseima annusega (50 mg).
- Patsientidel, kes juba võtavad optimaalset Spedra annust, tuleb ravi alfablokaatoritega alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järkjärguline suurendamine võib olla seotud edasise vererõhu langusega avanafiili võtmisel.
- Avanafiili ja alfablokaatorite ohutut kooskasutamist võivad mõjutada muud tegurid, sealhulgas intravaskulaarse ruumala vähenemine ja teised antihüpertensiivsed ravimid.

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool või ritonaviir) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos teiste erektsioonihäire ravimitega

Spedra ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei kasutaks Spedrat sellistes kombinatsioonides.

Kasutamine koos alkoholiga

Alkoholi tarbimine koos avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni võimalust (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb öelda, et avanafiili ja alkoholi samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni, pearingluse või minestamise tõenäosust. Arst peab rääkima patsientidele, mida teha posturaalse hüpotensiooni nähtude korral.

Uurimata populatsioonid

Avanafiili ei ole hinnatud patsientidel, kelle erektsioonihäire põhjuseks on seljaajuvigastus või muud neuroloogilised häired, ega raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamiliste koostoimete võimalus avanafiiliga

Nitraadid

On tõendatud, et tervetel isikutel tugevdab avanafiil nitraatide hüpotensiivset toimet võrreldes platseeboga. Arvatakse, et selle põhjuseks on nitraatide ja avanafiili kombineeritud toime lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Avanafiili manustamine on seepärast patsientidele, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit), vastunäidustatud. Kui nitraadi manustamist peetakse eluohtlikus olukorras meditsiiniliselt vajalikuks, on patsiendil, kes on võtnud avanafiili 12 tunni jooksul, olulise ja potentsiaalselt ohtliku vererõhu languse tõenäosus suurenenud. Sellistes tingimustes tohib nitraate manustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all koos asjakohase hemodünaamika jälgimisega (vt lõik 4.3).

Süsteemset vererõhku langetavad ravimid

Vasodilataatorina võib avanafiil langetada süsteemset vererõhku. Kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis teise süsteemset vererõhku langetava ravimiga, võivad lisatoimed põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (nt pearinglus, peapööritus, minestamine või minestamistunne). III faasi kliinilistes uuringutes ei esinenud hüpotensiooni juhte, kuid esines mõni pearingluse episood (vt lõik 4.8). Avanafiili III faasi kliinilistes uuringutes esines üks minestamiseepisood platseeboga ja üks episood 100 mg avanafiiliga.

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega (nt aordistenoos, idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid ja patsiendid, kelle vererõhu autonoomne regulatsioon on tugevasti häiritud, võivad olla eriti tundlikud vasodilataatorite, sealhulgas avanafiili toime suhtes.

Alfablokaatorid

Hemodünaamilisi koostoimeid doksasosiini ja tamsulosiiniga uuriti tervetel isikutel kaheperioodilise ristuva ülesehitusega uuringus. Stabiilset doksasosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 2,5 mmHg ja 6,0 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 7 isikul 24st

kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4).

Stabiilset tamsulosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 3,6 mmHg ja 3,1 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 5 isikul 24st kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4). Teateid minestuse või muude vererõhu langusega seotud raskete kõrvaltoimete kohta ei esinenud kummaski osalejate kohordis.

Muud hüpertensioonivastased ained peale alfablokaatorite

Kliinilises uuringus hinnati avanafiili toimet valitud antihüpertensiivsete ravimite (amlodipiin ja enalapriil) hüpertensioonivastase toime tugevnemisele. Tulemused näitasid lamades mõõdetud vererõhu keskmist maksimaalset langust enalapriiliga 2/3 mmHg ja amlodipiiniga 1/-1 mmHg avanafiili koosmanustamisel võrreldes platseeboga. Statistiliselt oluline lamades mõõdetud diastoolse vererõhu maksimaalse languse erinevus esines ainult enalapriili ja avanafiiliga, vererõhu lähteväärtus taastus 4 tundi pärast avanafiili annustamist. Mõlemas kohordis esines 1 isikul vererõhu langus ilma hüpotensiooni sümptomiteta, mis lahenes 1 tunni jooksul pärast tekkimist. Avanafiilil puudus toime amlodipiini farmakokineetikale, kuid amlodipiin suurendas avanafiili maksimaalset ja koguekspositsiooni vastavalt 28% ning 60% võrra.

Alkohol

Alkoholi tarbimine kombinatsioonis avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimise võimalust. Tervetel isikutel korraldatud üksikannuste kolmesuunalise ristuva ülesehitusega uuringus oli keskmine maksimaalne diastoolse vererõhu langus oluliselt suurem pärast avanafiili manustamist koos alkoholiga kui ainult avanafiili (3,2 mmHg) või alkoholi (5,0 mmHg) manustamise järel (vt lõik 4.4).

Muud erektsioonihäire ravimid

Avanafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju avanafiilile

Avanafiil on CYP3A4 substraat ja metaboliseerub peamiselt selle kaudu. Uuringud on näidanud, et ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4, võivad suurendada avanafiili ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

CYP3A4 inhibiitorid

Selektiivne ja väga tugev CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} -väärtust ja plasmakontsentratsiooni (AUC) vastavalt 3 ja 14 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Väga tugev CYP3A4 inhibiitor ritonaviir (600 mg kaks korda ööpäevas), mis inhibeerib ka CYP2C9, suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 13 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Teistel tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, sakvinaaviir, neflinaaviir, indinaviir, atasanaviir ja telitromütsiin) on eeldatavalt sarnased toimed. Seepärast on avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor erütromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 3 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 8 tunnini. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil) on eeldatavalt sarnased toimed. Samal ajal mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvate patsientide maksimaalne soovitatav avanafiili annus ei tohi seetõttu ületada annust 100 mg üks kord 48 tunni jooksul (vt lõik 4.2).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, suurendavad muud CYP3A4 inhibiitorid (sh greibimahl) avanafiili plasmakontsentratsiooni. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda greibimahla tarvitamisest 24 tundi enne avanafiili võtmist.

CYP3A4 substraat

Amlodipiin (5 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 28% ning 60% võrra. Neid kontsentratsiooni muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Avanafiili üksikannusel puudus mõju amlodipiini kontsentratsioonile plasmas.

Kuigi avanafiili koostoimeid rivaroksabaani ja apiksabaaniga (mõlemad on CYP3A4 substraadid) ei ole uuritud, koostoimeid eeldatavalt ei esine.

Tsütokroom P450 indutseerijad

CYP-indutseerijate, eriti CYP3A4-indutseerijate (nt bosentaan, karbamasepiin, efavirens, fenobarbitaal ja rifampitsiin) võimalikku toimet avanafiili farmakokineetikale ja efektiivsusele ei ole hinnatud. Avanafiili ja CYP-indutseerija samaaegset kasutamist ei soovitata, sest see võib vähendada avanafiili efektiivsust.

Avanafiili mõju muudele ravimitele

Tsütokroom P450 inhibeerimine

In vitro uuringute põhjal inimese maksa mikrosoomidega ei põhjusta avanafiil ravimite koostoimeid CYP1A1/2, 2A6, 2B6 ja 2E1-ga. Lisaks näitasid avanafiili metaboliidid (M4, M16 ja M27) samuti minimaalset CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 inhibeerimist. Nende andmete alusel ei eeldata, et avanafiilil oleks oluline mõju teistele nende ensüümide poolt metaboliseeritud ravimitele.

Kuigi *in vitro* andmed tuvastasid avanafiili võimaliku koostoime CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4-ga, ei näidanud täiendavad kliinilised uuringud omeprasooli, rosiglitasoni ja desipramiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP 2C19, 2C8/9 ja 2D6-ga.

Tsütokroom P450 indutseerimine

CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 potentsiaalset indutseerimist avanafiili poolt hinnati primaarsetes inimese hepatotsüütides *in vitro*, kuid kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides indutseerimist ei täheldatud.

Transporterid

In vitro tulemused näitasid, et avanafiilil on mõõduka tugevusega P-gp substraat ja P-gp inhibiitor, digoksiini kui P-gp substraadi suhtes, kontsentratsioonides, mis on väiksemad arvutuslikest kontsentratsioonidest sooles. Avanafiili võime sekkuda teiste ravimite P-gp vahendatud transporti ei ole teada.

In vitro andmete põhjal võib avanafiil kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides olla BCRP inhibiitor. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole avanafiil OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP inhibiitor.

Avanafiili mõju teistele transporteritele ei ole teada.

Riotsiguaat

Prekliinilised uuringud näitasid PDE5 inhibiitoritel manustatuna kombinatsioonis riotsiguaadiga täiendavat süsteemset vererõhku alandavat toimet. Kliinilised uuringud on näidanud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite vererõhku alandavat toimet. Uuritud populatsioonis ei leitud tõendeid kombinatsiooni soodsa kliinilise toime kohta. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine PDE5 inhibiitoritega, sealhulgas avanafiiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spedra ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Avanafiili kasutamise kohta rasedatel andmeid ei ole. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Puuduvad andmed avanafiili kasutamise kohta imetamise ajal.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatoosidide liikuvusele ega morfoloogiale.

Tervetel vabatahtlikel ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestel läbiviidud kliinilises uuringus, kus 26 nädala vältel manustati suukaudselt 100 mg avanafiili ööpäevas, ei seostatud seda ühegi ebasoodsa toimega spermatoosidide kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spedra on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Et avanafiili kliinilistes uuringutes teatati peeringlusest ja nägemishäiretest, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate kasutamist teadma, kuidas nad Spedrale reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Spedra ohutusprofiil põhineb kliinilises arendusprogrammis avanafiiliga ravitud 2566 uuringuosalise andmetel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, punetus, nina ja ninakõrvalurgete kinnisus ning seljavalu. Avanafiiliga ravitud isikutel esines kõrvaltoimeid ja ülitundlikkusreaktsioone sagedamini neil, kelle kehamassiindeks (KMI) oli < 25 (normaalse KMI-ga isikud).

Pikaajalises kliinilises uuringus vähenes kõrvaltoimetega patsientide hulk ravimi võtmise aja pikenedamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on toodud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed MedDRA sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Gripp Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired			Hooajaline allergia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Podagra
Psühhiaatrilised häired			Unetus Enneaegne seemnepurse Kohatu meeleolu
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peeringlus Unisus Ninakõrvalurgete valu	Psühhomotoorne hüperaktiivsus

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Silmakahjustused		Ähmane nägemine	
Südamehäired		Südamepekslemine	Stenokardia Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Nahapunetus	Kuumahood	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Ninakõrvalurgete kinnisus Pingutusdüsnoe	Rinorröa Ülemiste hingamisteede kinnisus Epistaks
Seedetrakti häired		Düspepsia Iiveldus Oksendamine Ebamugavustunne maos	Suukuivus Gastriit Alakõhuvalu Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve
Skeletilihaste ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Lihaspõletik	Kubemevalu Lihaspõletik Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired			Pollakisuuria
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired			Suguti häired Iseeneslik suguti jäigastumine Sügelus kubemes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus	Asteenia Valu rinnus Gripilaadne haigus Perifeersed tursed
Uuringud		Maksaensüümide sisalduse suurenemine Patoloogiline elektrokardiogramm Südamelöögisageduse kiirenemine	Vererõhu tõus Veri uriinis Südamekahinad Prostataepiteelilise antigeeni sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus Vere bilirubiinisalduse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Kehatemperatuuri tõus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral täheldatud valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) ning äkilisest kuulmiskaotuse juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud (vt lõik 4.4).

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust priapismi juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud.

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust hematuria, hematospermia ja peenise verejooksu juhtudest.

Hüpotensioonist on turuletulekujärgselt teatatud teiste PDE5 inhibiitorite puhul ja avanafiili kliinilistes uuringutes on teatatud peeringlusest, mis on tavaliselt madala vererõhuga kaasnev sümptom (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele on manustatud avanafiili kuni 800 mg üksikannusena ja patsientidele on manustatud korduvannuseid kuni 300 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati väiksemate annuste korral, kuid esinemissagedus ja raskus olid suuremad.

Üleannustamisel tuleb vajaduse korral võtta standardseid toetavaid meetmeid. Renaalne dialüüs ei suurenda eeldatavasti kliirensit, sest avanafiil on tugevasti seotud plasmavalkudega ega eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: erektsioonihäirete korral kasutatavad ained
ATC-kood: G04BE10

Toimemehhanism

Avanafiil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP)-spetsiifilise fosfodiesteras V (PDE5) selektiivne ja tugev pöörduv inhibiitor. Kui seksuaalne stimulatsioon põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, suurendab PDE5 inhibeerimine avanafiili poolt cGMP kontsentratsiooni peenise korgaskehas. See põhjustab silelihaste lõõgastumist ja vere sissevoolu peenisekudedesse, tekitades sellega erektsiooni. Avanafiilil puudub toime, kui puudub seksuaalse stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on tõendanud, et avanafiil on PDE5 suhtes väga selektiivne. Toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesterasidele (> 100 korda suurem kui PDE6-le; > 1000 korda suurem kui PDE4, PDE8 ja PDE10-le; > 5000 korda suurem kui PDE2-le ja PDE7-le; > 10 000 korda suurem kui PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11-le). Avanafiil on > 100 korda tugevam PDE5 suhtes kui PDE6 suhtes, mida leidub võrkkestas ja mille funktsioon on fototransduktsioon. Oluline on ligikaudu 20 000 korda suurem selektiivsus PDE5 kui PDE3 suhtes, mis on südames ja veresoontes sisalduv ensüüm, sest PDE3 osaleb südame kontraktiilsuse reguleerimises.

Peenise pletüsmograafia uuringus (RigiScan) tekitas 200 mg avanafiili annus erektsioone, mida peeti mõnel mehel juba 20 minutit pärast annustamist suguühete jaoks piisavaks (60% jäikus RigiScani järgi). Osalejate üldine ravivastus avanafiilile oli võrreldes platseeboga statistiliselt erinev 20...40-minutilise ajaintervalli jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes hinnati avanafiili toimet erektsioonihäirega meeste võimele saavutada maksimaalne erektsioon, mis on piisav rahuldavaks suguühteks. Avanafiili hinnati neljas kuni 3 kuud kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmadega uuringus

erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis, erektsioonihäire ja 1. või 2. tüüpi diabeediga patsientidel ning erektsioonihäirega patsientidel pärast bilateraalset närve säästvat radikaalset prostatektoomiat. Neljandas uuringus uuriti kahe annuse (100 ja 200 mg) avanafiili toime algust seoses iga isikuga seotud seksuaalühte üritustega, mis lõppesid eduka seksuaalvahekorraga. Kokku 1774 patsienti said avanafiili, mida võeti vajaduse korral annuses vastavalt 50 mg (üks uuring), 100 mg ja 200 mg (neli uuringut). Patsiente juhendati, et nad võtaksid uuringuravimi 1 annuse 30 minutit enne suguuhte algust. Avanafiili erotogeense toime alguse hindamiseks julgustati neljandas uuringus patsiente üritama suguuhet ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg või 200 mg ravimiannuse võtmist.

Patsientide alarühm osales ka avatud jätku-uuringus, kus 493 patsienti said avanafiili vähemalt 6 kuud ja 153 patsienti vähemalt 12 kuud. Patsientidele määrati algul 100 mg avanafiili ja millal tahes uuringu jooksul võisid nad taotleda avanafiili annuse suurendamist 200 mg-ni või vähendamist 50 mg-ni sõltuvalt individuaalsest ravivastusest.

Kõigis uuringutes täheldati avanafiili kõigi kolme annuse korral kõigi esmaste efektiivsusnäitajate statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga. Erinevused säilisid pikaajalisel ravil (nii üldises erektsioonihäirete populatsioonis, erektsioonihäiretega diabeetikutel ja erektsioonihäiretega meestel, kellele oli tehtud kahepoolne närve säästev radikaalne prostatektoomia kui ka avatud jätku-uuringus).

Erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis oli edukate suguuhete keskmine protsent 47%, 58% ja 59% vastavalt avanafiili 50 mg, 100 mg ja 200 mg annuse rühmades võrreldes ligikaudu 28% platseebo korral.

1. või 2. tüüpi diabeediga meestel oli edukate suguuhete keskmine protsent 34% ja 40% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 21%.

Edukate suguuhete keskmine protsent oli erektsioonihäirega meestel pärast bilateraalset närve säästvat prostatektoomiat 23% ja 26% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 9%.

Toime alguse uuringus näitas avanafiil statistiliselt olulist paranemist esmases tulemusnäitajas (keskmiselt edukaid ravivastuseid isiku kohta pärast ravimannuse manustamist, vastavalt seksuaalkogemuse profiilile – *Sexual Encounter Profile 3*, SEP) võrreldes platseeboga, mille tulemusel oli edukaid suguuhteid ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg manustamist 24,71% ja ligikaudu 15 minutit pärast 200 mg manustamist 28,18%, platseebo korral oli see 13,78%.

Võrreldes platseeboga oli kõigis avanafiili põhiuuringutes edukate suguuhete protsent oluliselt suurem kõigi avanafiili annustega kõigi uuritud annustamisjärgsete intervallide korral.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Spedraga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäire korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avanafiil imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, mediaanne T_{max} on 30...45 minutit. Avanafiili farmakokineetika on annustega proportsionaalne soovitatud annusevahemikus. Avanafiil eritub peamiselt maksas metaboliseerumise teel (peamiselt CYP3A4). Samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool ja ritonaviir) kasutamine on seotud avanafiili suurenenud plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 4.5). Avanafiili terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 6...17 tundi.

Imendumine

Avanafiil imendub kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...0,75 tundi pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga. Kui avanafiili võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga, on imendumiskiirus väiksem, keskmine viivitus T_{max} on 1,25 tundi ja C_{max} -väärtuse keskmine

väheneb 39% (200 mg annus). Plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ei muutunud. Avanafiili C_{\max} -väärtuse väikeste muutuste kliiniline tähtsus arvatakse olevat minimaalne.

Jaotumine

Avanafiil seondub plasmavalkudega ligikaudu 99% ulatuses. Valkudega seondumine ei sõltu toimeaine üldkontsentratsioonist, vanusest, neeru- ega maksatalitlusest. Avanafiil ei akumulereerunud plasmas annustamisel 200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul. 45...90 minutit pärast annustamist mõõdeti tervetel vabatahtlikel avanafiili kogust spermas ja leiti, et patsientide spermas võib esineda vähem kui 0,0002% manustatud annusest.

Biotransformatsioon

Avanafiili metabolism toimub peamiselt maksa mikrosomaalsete isoenüümide CYP3A4 (põhirada) ja CYP2C9 (kõrvalrada) kaudu. Peamiste tsirkuleerivate metaboliitide M4 ja M16 plasmakontsentratsioon on lähteühendi kontsentratsioonist vastavalt ligikaudu 23% ja 29%. Metaboliidil M4 on avanafiili profiiliga sarnane fosfodiesteraasi selektiivsusprofiil ja *in vitro* PDE5 inhibeerimise tugevus on 18% avanafiili väärtusest. M4 moodustab seepärast ligikaudu 4% kogu farmakoloogilisest aktiivsusest. M16 metaboliit oli inaktiivne PDE5 suhtes.

Eritumine

Avanafiil metaboliseerub inimestel ulatuslikult. Pärast suukaudset manustamist eritub avanafiil metaboliitidena peamiselt roojas (ligikaudu 63% manustatud suukaudsest annusest) ja vähem uriinis (ligikaudu 21% manustatud suukaudsest annusest).

Teised patsientide erirühmad

Eakad mehed

Eakatel patsientidel (vähemalt 65-aastased) esines samasugune plasmakontsentratsioon, nagu täheldati noorematel patsientidel (18...45-aastased). Samas on andmed üle 70-aastaste patsientide kohta piiratud.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ... < 80 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens ≥ 30 ... < 50 ml/min) neerukahjustusega isikutel ei olnud 200 mg avanafiili üksikannuse farmakokineetika muutunud. Raske neerupuudulikkusega või hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) isikutel esines avanafiili 200 mg üksikannuse manustamisel võrreldav plasmakontsentratsioon normaalse maksatalitlusega isikutega.

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) isikutel oli kontsentratsioon 4 tundi pärast avanafiili 200 mg annuse manustamist väiksem kui normaalse maksatalitlusega isikutel. Maksimaalne kontsentratsioon ja AUC olid sarnased normaalse maksatalitlusega isikutel avanafiili efektiivse 100 mg annuse puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide fertiilsuse ja varase embrüonaalarengu uuringus esines fertiilsuse ja spermatoosidide liikuvuse vähenemine ning östraaltsükli muutused. Ebanormaalsete spermatoosidide suurenenud protsent esines annuses 1000 mg/kg/d, see annus põhjustas toksilisust ka ravitud isas- ja emasloomadel. Mõju fertiilsusele või spermatoosidide parameetritele ei täheldatud annustes kuni 300 mg/kg/d (isastel rottidel ületas AUC 9 korda inimese AUC, mis põhineb sidumata AUC alusel 200 mg annuse korral). Hiirtel või rottidel, kellele manustati annuseid kuni 600 või 1000 mg/kg/d 2 aasta jooksul, ei täheldatud raviga seotud testikulaarseid leide. Koertel, kellele manustati avanafiili

9 kuud ekspositsiooniga, mis ületas 110 korda inimestel esineva AUC maksimaalse soovitatava inimannuse (MHRD) korral, ei täheldatud samuti testikulaarseid leide.

Tiinetel rottidel ei täheldatud teratogeensuse, embrüotoksilisuse või fetotoksilisuse leide annustes kuni 300 mg/kg/d (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel 60 kg isikul). Emasloomale manustatava toksilise annuse 1000 mg/kg/d (ligikaudu 49 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral vähenes loote kehakaal teratogeensuse nähtudeta. Tiinetel küülikutel ei täheldatud teratogeensust, embrüotoksilisust ega fetotoksilisust annustes kuni 240 mg/kg/d (ligikaudu 23 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel). Küülikute uuringus esines toksilisus emasloomadele annuses 240 mg/kg/d.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus esines poegadel püsiv kehakaalu vähenemine annuste 300 mg/kg/d ja üle selle (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral ning hilinenud seksuaalareng annuste 600 mg/kg/d (ligikaudu 29 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Fumaarhape
Hüdroksüpropüülselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud
Kaltsiumkarbonaat
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alumiiniumblistrid karpides 2, 4, 8 ja 12 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/004-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/06/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg avanafiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kahvatukollased ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on pressitud „200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel.

Spedra efektiivseks toimeks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kasutamine täiskasvanud meestel

Soovitav annus on 100 mg, mis võetakse vajaduse korral ligikaudu 15...30 minutit enne sugühet (vt lõik 5.1). Sõltuvalt efektiivsusest ja taluvusest tohib annust suurendada maksimaalse annuseni 200 mg või vähendada 50 mg-ni. Maksimaalne annustamissagedus on üks kord ööpäevas. Ravivastuse saavutamiseks on vaja seksuaalset stimuleerimist.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad mehed (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Andmed 70-aastaste ja vanemate patsientide kohta on piiratud.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min, aga < 80 ml/min), kes osalesid III faasi uuringutes, ilmnes nõrgem toime kui normaalse neerutalitlusega isikutel.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass C) on Spedra vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsiendid peavad ravi alustama minimaalse toimiva annusega ja kohandama annust vastavalt taluvusele.

Kasutamine diabeediga meestel

Diabeediga patsientidel ei ole annuse kohandamist vaja.

Lapsed

Puudub Spedra asjakohane kasutus lastel erektsioonihäire näidustusel.

Kasutamine patsientidel, kes võtavad teisi ravimeid

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili kasutamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Patsiendid, kes saavad samal ajal ravi mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (sh erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil), ei tohi avanafiili maksimaalne soovitatav annus ületada 100 mg ning annustevaheline intervall peab olema vähemalt 48 tundi (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne. Kui Spedrat võetakse koos toiduga, võib toime algus võrreldes tühja kõhuga olla hilisem (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Patsiendid, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit) (vt lõik 4.5).

Fosfodiesteras V (PDE5) inhibiitorite, sealhulgas avanafiili, koosmanustamine guanülaattsüklaasi stimulaatoritega nagu riotsiguat on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

Enne Spedra määramist olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidele peavad arstid kaaluma sugühet kui võimalikku riski südamele.

Avanafiili kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- olnud müokardiinfarkt, insult või eluohtlik arütmia viimase 6 kuu jooksul;
- rahuolekus hüpotensioon (vererõhk < 90/50 mmHg) või hüpertensioon (vererõhk > 170/100 mmHg);
- ebastabiilne stenokardia, sugühte ajal esinev stenokardia või NYHA II klassi või suurema klassi südame paispuudulikkus.

Raske maksakahjustusega patsiendid (Childi-Pugh' klass C).

Raske neerukahjustusega patsiendid (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Patsiendid, kellel on ühes silmas nägemiskaotus mittearteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu, sõltumata sellest, kas see episood oli seotud varasema kokkupuutega PDE5 inhibiitoritega või mitte (vt lõik 4.4).

Teadaolevate pärilike degeneratiivsete silma võrkkesta haigustega patsiendid.

Patsiendid, kes kasutavad tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (sh ketokonasool, ritonaviir, atasanaviir, klaritromütsiin, indinaviir, itrakonasool, nefasodoon, nelfinaviir, sakvinaaviir ja telitromütsiin) (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne farmakoloogilise ravi kaalumist tuleb võtta meditsiiniline anamnees ja teha füüsiline läbivaatus erektsioonihäire diagnoosimiseks ning selle võimalike põhjuste leidmiseks.

Kardiovaskulaarne seisund

Enne erektsioonihäire mis tahes ravi määramist peab arst hindama patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, sest suguühtega kaasneb teatud risk südamele (vt lõik 4.3). Avanafiilil on vasodilateerivad omadused, põhjustades kerget ja mööduvat vererõhu langust (vt lõik 4.5) ja tugevdades sellega nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3). Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega, nt aordistenoosi ja idiopaatilise hüpertroofilise subaortaalse stenoosiga patsiendid võivad olla tundlikud vasodilataatorite, sh PDE5 inhibiitorite toime suhtes.

Priapism

Patsiendid, kellel esinevad vähemalt 4 tundi kestvad erektsioonid (priapism), peavad pöörduma otsekohe arsti poole. Kui priapismi ei ravita kohe, võib see kahjustada peenisekude ja põhjustada potentsi püsivat kaotust. Avanafiili tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie' tõbi), või patsientidel, kellel esinevad seisundid, mis võivad soodustada priapismi teket (sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

Nägemishäired

Teiste PDE5 inhibiitorite kasutamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja mittearteriitiilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) juhtudest. Patsiendile tuleb soovitada äkki tekkivate nägemishäirete korral lõpetada Spedra kasutamine ja pöörduda otsekohe arsti poole (vt lõik 4.3).

Mõju verejooksule

Inimese trombotsüütidega *in vitro* korraldatud uuringute andmetel puudub PDE5 inhibiitoritel iseenesest toime trombotsüütide agregatsioonile, kuid suurtes (supraterapeutilises) annustes võivad need tugevdada lämmastikoksiidi doonori naatriumnitroprussiidi antiagregatiivset toimet. Inimestel ei mõjuta PDE5 inhibiitorid veritsusaega kasutamisel üksi või kombinatsioonis atsetüülalatsüülhappega.

Puudub ohutusteave avanafiili manustamise kohta veritsushäirete või aktiivse peptilise haavandiga patsientidele. Avanafiili tohib nende seisunditega patsientidele seepärast manustada alles pärast hoolikat kasulikkuse ja riski hindamist.

Kuulmise halvenemine või äkiline kuulumiskaotus

Patsientidele tuleb selgitada, et nad kuulmise äkilise halvenemise või kaotuse korral lõpetaksid PDE5 inhibiitorite, sh avanafiili võtmise ja pöörduksid kohe arsti poole. Sellistest nähtudest, millega võivad kaasneda tinnitus ja peapööritus, on teatatud ajalises seoses PDE5 inhibiitorite võtmisega. Ei ole võimalik määrata, kas need nähud on otseselt seotud PDE5 inhibiitorite kasutamise või muude teguritega.

Kasutamine koos alfablokaatoritega

Alfablokaatorite ja avanafiili samaaegne kasutamine võib põhjustada mõnel patsiendil sümptomaatilist hüpotensiooni aditiivsete vasodilateerivate toimete tõttu (vt lõik 4.5). Kaaluda tuleb järgmisi asjaolusid:

- Enne Spedra-ravi alustamist peab patsientide ravi alfablokaatoritega olema stabiilne. Patsientidel, kelle hemodünaamika on ebastabiilne alfablokaatorite monoterapia ajal, esineb avanafiili samaaegsel kasutamisel suurenenud sümptomaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

- Patsientidel, kelle seisund alfablokaatoritega ravi ajal on stabiilne, tuleb ravi avanafiiliga alustada väikseima annusega (50 mg).
- Patsientidel, kes juba võtavad optimaalset Spedra annust, tuleb ravi alfablokaatoritega alustada väikseima annusega. Alfablokaatori annuse järkjärguline suurendamine võib olla seotud edasise vererõhu langusega avanafiili võtmisel.
- Avanafiili ja alfablokaatorite ohutut kooskasutamist võivad mõjutada muud tegurid, sealhulgas intravaskulaarse ruumala vähenemine ja teised antihüpertensiivsed ravimid.

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool või ritonaviir) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos teiste erektsioonihäire ravimitega

Spedra ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei kasutaks Spedrat sellistes kombinatsioonides.

Kasutamine koos alkoholiga

Alkoholi tarbimine koos avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni võimalust (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb öelda, et avanafiili ja alkoholi samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni, pearingluse või minestamise tõenäosust. Arst peab rääkima patsientidele, mida teha posturaalse hüpotensiooni nähtude korral.

Uurimata populatsioonid

Avanafiili ei ole hinnatud patsientidel, kelle erektsioonihäire põhjuseks on seljaajuvigastus või muud neuroloogilised häired, ega raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamiliste koostoimete võimalus avanafiiliga

Nitraadid

On tõendatud, et tervetel isikutel tugevdab avanafiil nitraatide hüpotensiivset toimet võrreldes platseeboga. Arvatakse, et selle põhjuseks on nitraatide ja avanafiili kombineeritud toime lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Avanafiili manustamine on seepärast patsientidele, kes kasutavad mis tahes kujul nitraate või lämmastikoksiidi doonoreid (nt amüülnitrit), vastunäidustatud. Kui nitraadi manustamist peetakse eluohtlikus olukorras meditsiiniliselt vajalikuks, on patsiendil, kes on võtnud avanafiili 12 tunni jooksul, olulise ja potentsiaalselt ohtliku vererõhu languse tõenäosus suurenenud. Sellistes tingimustes tohib nitraate manustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all koos asjakohase hemodünaamika jälgimisega (vt lõik 4.3).

Süsteemset vererõhku langetavad ravimid

Vasodilataatorina võib avanafiil langetada süsteemset vererõhku. Kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis teise süsteemset vererõhku langetava ravimiga, võivad lisatoimed põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (nt pearinglus, peapööritus, minestamine või minestamistunne). III faasi kliinilistes uuringutes ei esinenud hüpotensiooni juhte, kuid esines mõni pearingluse episood (vt lõik 4.8). Avanafiili III faasi kliinilistes uuringutes esines üks minestamiseepisood platseeboga ja üks episood 100 mg avanafiiliga.

Vasaku vatsakese väljavoolu takistusega (nt aordistenoos, idiopaatiline hüpertroofiline subaortaalne stenoos) patsiendid ja patsiendid, kelle vererõhu autonoomne regulatsioon on tugevasti häiritud, võivad olla eriti tundlikud vasodilataatorite, sealhulgas avanafiili toime suhtes.

Alfablokaatorid

Hemodünaamilisi koostoimeid doksasosiini ja tamsulosiiniga uuriti tervetel isikutel kaheperioodilise ristuva ülesehitusega uuringus. Stabiilset doksasosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 2,5 mmHg ja 6,0 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 7 isikul 24st

kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4).

Stabiilset tamsulosiinravi saavatel patsientidel olid platseebost lahutatud keskmine maksimaalne süstoolse vererõhu langus seistes ja lamades pärast avanafiili annustamist vastavalt 3,6 mmHg ja 3,1 mmHg. Pärast avanafiili manustamist esinesid 5 isikul 24st kliiniliselt potentsiaalselt olulised näitajad või olid näitajad võrreldes algnäitajatega väiksemad (vt lõik 4.4). Teateid minestuse või muude vererõhu langusega seotud raskete kõrvaltoimete kohta ei esinenud kummaski osalejate kohordis.

Muud hüpertensioonivastased ained peale alfablokaatorite

Kliinilises uuringus hinnati avanafiili toimet valitud antihüpertensiivsete ravimite (amlodipiin ja enalapriil) hüpertensioonivastase toime tugevnemisele. Tulemused näitasid lamades mõõdetud vererõhu keskmist maksimaalset langust enalapriiliga 2/3 mmHg ja amlodipiiniga 1/-1 mmHg avanafiili koosmanustamisel võrreldes platseeboga. Statistiliselt oluline lamades mõõdetud diastoolse vererõhu maksimaalse languse erinevus esines ainult enalapriili ja avanafiiliga, vererõhu lähteväärtus taastus 4 tundi pärast avanafiili annustamist. Mõlemas kohordis esines 1 isikul vererõhu langus ilma hüpotensiooni sümptomiteta, mis lahenes 1 tunni jooksul pärast tekkimist. Avanafiilil puudus toime amlodipiini farmakokineetikale, kuid amlodipiin suurendas avanafiili maksimaalset ja koguekspositsiooni vastavalt 28% ning 60% võrra.

Alkohol

Alkoholi tarbimine kombinatsioonis avanafiiliga võib suurendada sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimise võimalust. Tervetel isikutel korraldatud üksikannuste kolmesuunalise ristuva ülesehitusega uuringus oli keskmine maksimaalne diastoolse vererõhu langus oluliselt suurem pärast avanafiili manustamist koos alkoholiga kui ainult avanafiili (3,2 mmHg) või alkoholi (5,0 mmHg) manustamise järel (vt lõik 4.4).

Muud erektsioonihäire ravimid

Avanafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või muude erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud (vt lõik 4.4).

Teiste ravimite mõju avanafiilile

Avanafiil on CYP3A4 substraat ja metaboliseerub peamiselt selle kaudu. Uuringud on näidanud, et ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4, võivad suurendada avanafiili ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

CYP3A4 inhibiitorid

Selektiivne ja väga tugev CYP3A4 inhibiitor ketokonasool (400 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} -väärtust ja plasmakontsentratsiooni (AUC) vastavalt 3 ja 14 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Väga tugev CYP3A4 inhibiitor ritonaviir (600 mg kaks korda ööpäevas), mis inhibeerib ka CYP2C9, suurendas avanafiili 50 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 13 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 9 tunnini. Teistel tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt itrakonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, nefasodoon, sakvinaaviir, neflinaaviir, indinaviir, atasanaviir ja telitromütsiin) on eeldatavalt sarnased toimed. Seepärast on avanafiili manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 4.4).

Mõõdukas CYP3A4 inhibiitor erütromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 2 ja 3 korda ning pikendas avanafiili poolväärtusaega ligikaudu 8 tunnini. Teistel mõõdukatel CYP3A4 inhibiitoritel (nt amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil) on eeldatavalt sarnased toimed. Samal ajal mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid võtvate patsientide maksimaalne soovitatav avanafiili annus ei tohi seetõttu ületada annust 100 mg üks kord 48 tunni jooksul (vt lõik 4.2).

Kuigi spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, suurendavad muud CYP3A4 inhibiitorid (sh greibimahla) avanafiili plasmakontsentratsiooni. Patsientidele tuleb soovitada hoiduda greibimahla tarvitamisest 24 tundi enne avanafiili võtmist.

CYP3A4 substraat

Amlodipiin (5 mg ööpäevas) suurendas avanafiili 200 mg üksikannuse C_{max} - ja AUC-väärtust vastavalt ligikaudu 28% ning 60% võrra. Neid kontsentratsiooni muutusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Avanafiili üksikannusel puudus mõju amlodipiini kontsentratsioonile plasmas.

Kuigi avanafiili koostoimeid rivaroksabaani ja apiksabaaniga (mõlemad on CYP3A4 substraadid) ei ole uuritud, koostoimeid eeldatavalt ei esine.

Tsütokroom P450 indutseerijad

CYP-indutseerijate, eriti CYP3A4-indutseerijate (nt bosentaan, karbamasepiin, efavirens, fenobarbitaal ja rifampitsiin) võimalikku toimet avanafiili farmakokineetikale ja efektiivsusele ei ole hinnatud. Avanafiili ja CYP-indutseerija samaaegset kasutamist ei soovitata, sest see võib vähendada avanafiili efektiivsust.

Avanafiili mõju muudele ravimitele

Tsütokroom P450 inhibeerimine

In vitro uuringute põhjal inimese maksa mikrosoomidega ei põhjusta avanafiil ravimite koostoimeid CYP1A1/2, 2A6, 2B6 ja 2E1-ga. Lisaks näitasid avanafiili metaboliidid (M4, M16 ja M27) samuti minimaalset CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 inhibeerimist. Nende andmete alusel ei eeldata, et avanafiilil oleks oluline mõju teistele nende ensüümide poolt metaboliseeritud ravimitele.

Kuigi *in vitro* andmed tuvastasid avanafiili võimaliku koostoime CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 ja 3A4-ga, ei näidanud täiendavad kliinilised uuringud omeprasooli, rosiglitasoni ja desipramiiniga kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP 2C19, 2C8/9 ja 2D6-ga.

Tsütokroom P450 indutseerimine

CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 potentsiaalset indutseerimist avanafiili poolt hinnati primaarsetes inimese hepatotsüütides *in vitro*, kuid kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides indutseerimist ei täheldatud.

Transporterid

In vitro tulemused näitasid, et avanafiilil on mõõduka tugevusega P-gp substraat ja P-gp inhibiitor, digoksiini kui P-gp substraadi suhtes, kontsentratsioonides, mis on väiksemad arvutuslikest kontsentratsioonidest sooles. Avanafiili võime sekkuda teiste ravimite P-gp vahendatud transporti ei ole teada.

In vitro andmete põhjal võib avanafiil kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides olla BCRP inhibiitor. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei ole avanafiil OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ja BSEP inhibiitor.

Avanafiili mõju teistele transporteritele ei ole teada.

Riotsiguaat

Prekliinilised uuringud näitasid PDE5 inhibiitoritel manustatuna kombinatsioonis riotsiguaadiga täiendavat süsteemset vererõhku alandavat toimet. Kliinilised uuringud on näidanud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite vererõhku alandavat toimet. Uuritud populatsioonis ei leitud tõendeid kombinatsiooni soodsa kliinilise toime kohta. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine PDE5 inhibiitoritega, sealhulgas avanafiiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Spedra ei ole näidustatud kasutamiseks naistel.

Avanafiili kasutamise kohta rasedatel andmeid ei ole. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Imetamine

Puuduvad andmed avanafiili kasutamise kohta imetamise ajal.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatoosidide liikuvusele ega morfoloogiale.

Tervetel vabatahtlikel ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestel läbiviidud kliinilises uuringus, kus 26 nädala vältel manustati suukaudselt 100 mg avanafiili ööpäevas, ei seostatud seda ühegi ebasoodsa toimega spermatoosidide kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spedral on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Et avanafiili kliinilistes uuringutes teatati peeringlusest ja nägemishäiretest, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate kasutamist teadma, kuidas nad Spedrale reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Spedra ohutusprofiil põhineb kliinilises arendusprogrammis avanafiiliga ravitud 2566 uuringuosalise andmetel. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, punetus, nina ja ninakõrvalurgete kinnisus ning seljavalu. Avanafiiliga ravitud isikutel esines kõrvaltoimeid ja ülitundlikkusreaktsioone sagedamini neil, kelle kehamassiindeks (KMI) oli < 25 (normaalse KMI-ga isikud).

Pikaajalises kliinilises uuringus vähenes kõrvaltoimetega patsientide hulk ravimi võtmise aja pikenedamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on toodud platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed MedDRA sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Gripp Nasofarüngiit
Immuunsüsteemi häired			Hooajaline allergia
Ainevahetus- ja toitumishäired			Podagra
Psühhiaatrilised häired			Unetus Enneaegne seemnepurse Kohatu meeleolu
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peeringlus Unisus Ninakõrvalurgete valu	Psühhomotoorne hüperaktiivsus

Kõrvaltoime (MedDRA eelistatud terminid)			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Silmakahjustused		Ähmane nägemine	
Südamehäired		Südamepekslemine	Stenokardia Tahhükardia
Vaskulaarsed häired	Nahapunetus	Kuumahood	Hüpertensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Ninakõrvalurgete kinnisus Pingutusdüsnoe	Rinorröa Ülemiste hingamisteede kinnisus Epistaks
Seedetrakti häired		Düspepsia Iiveldus Oksendamine Ebamugavustunne maos	Suukuivus Gastriit Alakõhuvalu Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve
Skeletilihaste ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Lihaspõletik	Kubemevalu Lihaspõletik Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired			Pollakisuuria
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärmete häired			Suguti häired Iseeneslik suguti jäigastumine Sügelus kubemes
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kurnatus	Asteenia Valu rinnus Gripilaadne haigus Perifeersed tursed
Uuringud		Maksaensüümide sisalduse suurenemine Patoloogiline elektrokardiogramm Südamelöögisageduse kiirenemine	Vererõhu tõus Veri uriinis Südamekahinad Prostataepiteelilise antigeeni sisalduse suurenemine Kehakaalu tõus Vere bilirubiinisalduse suurenemine Vere kreatiniinisalduse suurenemine Kehatemperatuuri tõus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral täheldatud valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust mittearteriitilise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) ning äkilisest kuulmiskaotuse juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud (vt lõik 4.4).

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust priapismi juhtudest. Avanafiili kliinilistes uuringutes ühestki juhust ei teatatud.

Teiste PDE5 inhibiitorite korral on turuletulekujärgsel perioodil ja kliinilistes uuringutes teatatud väikesest arvust hematuria, hematospermia ja peenise verejooksu juhtudest.

Hüpotensioonist on turuletulekujärgselt teatatud teiste PDE5 inhibiitorite puhul ja avanafiili kliinilistes uuringutes on teatatud peeringlusest, mis on tavaliselt madala vererõhuga kaasnev sümptom (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele on manustatud avanafiili kuni 800 mg üksikannusena ja patsientidele on manustatud korduvannuseid kuni 300 mg ööpäevas. Kõrvaltoimed olid sarnased nendega, mida täheldati väiksemate annuste korral, kuid esinemissagedus ja raskus olid suuremad.

Üleannustamisel tuleb vajaduse korral võtta standardseid toetavaid meetmeid. Renaalne dialüüs ei suurenda eeldatavasti kliirensit, sest avanafiil on tugevasti seotud plasmavalkudega ega eritu uriiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: erektsioonihäirete korral kasutatavad ained
ATC-kood: G04BE10

Toimemehhanism

Avanafiil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP)-spetsiifilise fosfodiesteras V (PDE5) selektiivne ja tugev pöörduv inhibiitor. Kui seksuaalne stimulatsioon põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, suurendab PDE5 inhibeerimine avanafiili poolt cGMP kontsentratsiooni peenise korgaskehas. See põhjustab silelihaste lõõgastumist ja vere sissevoolu peenisekudedesse, tekitades sellega erektsiooni. Avanafiilil puudub toime, kui puudub seksuaalse stimuleerimine.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on tõendanud, et avanafiil on PDE5 suhtes väga selektiivne. Toime on tugevam PDE5-le kui teistele tuntud fosfodiesterasidele (> 100 korda suurem kui PDE6-le; > 1000 korda suurem kui PDE4, PDE8 ja PDE10-le; > 5000 korda suurem kui PDE2-le ja PDE7-le; > 10 000 korda suurem kui PDE1, PDE3, PDE9 ja PDE11-le). Avanafiil on > 100 korda tugevam PDE5 suhtes kui PDE6 suhtes, mida leidub võrkkestas ja mille funktsioon on fototransduktsioon. Oluline on ligikaudu 20 000 korda suurem selektiivsus PDE5 kui PDE3 suhtes, mis on südames ja veresoontes sisalduv ensüüm, sest PDE3 osaleb südame kontraktilsuse reguleerimises.

Peenise pletüsmograafia uuringus (RigiScan) tekitas 200 mg avanafiili annus erektsioone, mida peeti mõnel mehel juba 20 minutit pärast annustamist suguühete jaoks piisavaks (60% jäikus RigiScani järgi). Osalejate üldine ravivastus avanafiilile oli võrreldes platseeboga statistiliselt erinev 20...40-minutilise ajaintervalli jooksul.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes hinnati avanafiili toimet erektsioonihäirega meeste võimele saavutada maksimaalne erektsioon, mis on piisav rahuldavaks suguühteks. Avanafiili hinnati neljas kuni 3 kuud kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud paralleelrühmadega uuringus

erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis, erektsioonihäire ja 1. või 2. tüüpi diabeediga patsientidel ning erektsioonihäirega patsientidel pärast bilateraalset närve säästvat radikaalset prostatektoomiat. Neljandas uuringus uuriti kahe annuse (100 ja 200 mg) avanafiili toime algust seoses iga isikuga seotud seksuaalühte üritustega, mis lõppesid eduka seksuaalvahekorraga. Kokku 1774 patsienti said avanafiili, mida võeti vajaduse korral annuses vastavalt 50 mg (üks uuring), 100 mg ja 200 mg (neli uuringut). Patsiente juhendati, et nad võtaksid uuringuravimi 1 annuse 30 minutit enne suguuhte algust. Avanafiili erotogeense toime alguse hindamiseks julgustati neljandas uuringus patsiente üritama suguuhet ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg või 200 mg ravimiannuse võtmist.

Patsientide alarühm osales ka avatud jätku-uuringus, kus 493 patsienti said avanafiili vähemalt 6 kuud ja 153 patsienti vähemalt 12 kuud. Patsientidele määrati algul 100 mg avanafiili ja millal tahes uuringu jooksul võisid nad taotleda avanafiili annuse suurendamist 200 mg-ni või vähendamist 50 mg-ni sõltuvalt individuaalsest ravivastusest.

Kõigis uuringutes täheldati avanafiili kõigi kolme annuse korral kõigi esmaste efektiivsusnäitajate statistiliselt olulist paranemist võrreldes platseeboga. Erinevused säilisid pikaajalisel ravil (nii üldises erektsioonihäirete populatsioonis, erektsioonihäiretega diabeetikutel ja erektsioonihäiretega meestel, kellele oli tehtud kahepoolne närve säästev radikaalne prostatektoomia kui ka avatud jätku-uuringus).

Erektsioonihäiretega üldpopulatsioonis oli edukate suguuhte keskmine protsent 47%, 58% ja 59% vastavalt avanafiili 50 mg, 100 mg ja 200 mg annuse rühmades võrreldes ligikaudu 28% platseebo korral.

1. või 2. tüüpi diabeediga meestel oli edukate suguuhte keskmine protsent 34% ja 40% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 21%.

Edukate suguuhte keskmine protsent oli erektsioonihäirega meestel pärast bilateraalset närve säästvat prostatektoomiat 23% ja 26% vastavalt avanafiili 100 mg ja 200 mg annuse rühmades ning platseebo korral ligikaudu 9%.

Toime alguse uuringus näitas avanafiil statistiliselt olulist paranemist esmases tulemusnäitajas (keskmiselt edukaid ravivastuseid isiku kohta pärast ravimannuse manustamist, vastavalt seksuaalkogemuse profiilile – *Sexual Encounter Profile 3*, SEP) võrreldes platseeboga, mille tulemusel oli edukaid suguuhteid ligikaudu 15 minutit pärast 100 mg manustamist 24,71% ja ligikaudu 15 minutit pärast 200 mg manustamist 28,18%, platseebo korral oli see 13,78%.

Võrreldes platseeboga oli kõigis avanafiili põhiuuringutes edukate suguuhte protsent oluliselt suurem kõigi avanafiili annustega kõigi uuritud annustamisjärgsete intervallide korral.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Spedraga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäire korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Avanafiil imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, mediaanne T_{max} on 30...45 minutit. Avanafiili farmakokineetika on annustega proportsionaalne soovitatud annusevahemikus. Avanafiil eritub peamiselt maksas metaboliseerumise teel (peamiselt CYP3A4). Samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ketokonasool ja ritonaviir) kasutamine on seotud avanafiili suurenenud plasmakontsentratsiooniga (vt lõik 4.5). Avanafiili terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 6...17 tundi.

Imendumine

Avanafiil imendub kiiresti. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 0,5...0,75 tundi pärast suukaudset manustamist tühja kõhuga. Kui avanafiili võetakse koos suure rasvasisaldusega toiduga, on imendumiskiirus väiksem, keskmine viivitus T_{max} on 1,25 tundi ja C_{max} -väärtuse keskmine

väheneb 39% (200 mg annus). Plasma kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) ei muutunud. Avanafiili C_{\max} -väärtuse väikeste muutuste kliiniline tähtsus arvatakse olevat minimaalne.

Jaotumine

Avanafiil seondub plasmavalkudega ligikaudu 99% ulatuses. Valkudega seondumine ei sõltu toimeaine üldkontsentratsioonist, vanusest, neeru- ega maksatalitlusest. Avanafiil ei akumulereerunud plasmas annustamisel 200 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul. 45...90 minutit pärast annustamist mõõdeti tervetel vabatahtlikel avanafiili kogust spermas ja leiti, et patsientide spermas võib esineda vähem kui 0,0002% manustatud annusest.

Biotransformatsioon

Avanafiili metabolism toimub peamiselt maksa mikrosomaalsete isoenüümide CYP3A4 (põhirada) ja CYP2C9 (kõrvalrada) kaudu. Peamiste tsirkuleerivate metaboliitide M4 ja M16 plasmakontsentratsioon on lähteühendi kontsentratsioonist vastavalt ligikaudu 23% ja 29%. Metaboliidil M4 on avanafiili profiiliga sarnane fosfodiesteraasi selektiivsusprofiil ja *in vitro* PDE5 inhibeerimise tugevus on 18% avanafiili väärtusest. M4 moodustab seepärast ligikaudu 4% kogu farmakoloogilisest aktiivsusest. M16 metaboliit oli inaktiivne PDE5 suhtes.

Eritumine

Avanafiil metaboliseerub inimestel ulatuslikult. Pärast suukaudset manustamist eritub avanafiil metaboliitidena peamiselt roojas (ligikaudu 63% manustatud suukaudsest annusest) ja vähem uriinis (ligikaudu 21% manustatud suukaudsest annusest).

Teised patsientide erirühmad

Eakad mehed

Eakatel patsientidel (vähemalt 65-aastased) esines samasugune plasmakontsentratsioon, nagu täheldati noorematel patsientidel (18...45-aastased). Samas on andmed üle 70-aastaste patsientide kohta piiratud.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens ≥ 50 ... < 80 ml/min) ja mõõduka (kreatiniini kliirens ≥ 30 ... < 50 ml/min) neerukahjustusega isikutel ei olnud 200 mg avanafiili üksikannuse farmakokineetika muutunud. Raske neerupuudulikkusega või hemodialüüsi saavate lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A) isikutel esines avanafiili 200 mg üksikannuse manustamisel võrreldav plasmakontsentratsioon normaalse maksatalitlusega isikutega.

Mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass B) isikutel oli kontsentratsioon 4 tundi pärast avanafiili 200 mg annuse manustamist väiksem kui normaalse maksatalitlusega isikutel. Maksimaalne kontsentratsioon ja AUC olid sarnased normaalse maksatalitlusega isikutel avanafiili efektiivse 100 mg annuse puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottide fertiilsuse ja varase embrüonaalarengu uuringus esines fertiilsuse ja spermatoosidide liikuvuse vähenemine ning östraaltsükli muutused. Ebanormaalsete spermatoosidide suurenenud protsent esines annuses 1000 mg/kg/d, see annus põhjustas toksilisust ka ravitud isas- ja emasloomadel. Mõju fertiilsusele või spermatoosidide parameetritele ei täheldatud annustes kuni 300 mg/kg/d (isastel rottidel ületas AUC 9 korda inimese AUC, mis põhineb sidumata AUC alusel 200 mg annuse korral). Hiirtel või rottidel, kellele manustati annuseid kuni 600 või 1000 mg/kg/d 2 aasta jooksul, ei täheldatud raviga seotud testikulaarseid leide. Koertel, kellele manustati avanafiili

9 kuud ekspositsiooniga, mis ületas 110 korda inimestel esineva AUC maksimaalse soovitatava inimannuse (MHRD) korral, ei täheldatud samuti testikulaarseid leide.

Tiinetel rottidel ei täheldatud teratogeensuse, embrüotoksilisuse või fetotoksilisuse leide annustes kuni 300 mg/kg/d (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel 60 kg isikul). Emasloomale manustatava toksilise annuse 1000 mg/kg/d (ligikaudu 49 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral vähenes loote kehakaal teratogeensuse nähtudeta. Tiinetel küülikutel ei täheldatud teratogeensust, embrüotoksilisust ega fetotoksilisust annustes kuni 240 mg/kg/d (ligikaudu 23 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel). Küülikute uuringus esines toksilisus emasloomadele annuses 240 mg/kg/d.

Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringus esines poegadel püsiv kehakaalu vähenemine annuste 300 mg/kg/d ja üle selle (ligikaudu 15 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral ning hilinenud seksuaalareng annuste 600 mg/kg/d (ligikaudu 29 korda suurem kui MRHD mg/m² alusel) korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Fumaarhape
Hüdroksüpropüültselluloos
Hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud
Kaltsiumkarbonaat
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alumiiniumblistrid karpides 2, 4, 8 ja 12 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/008-011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21/06/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD-loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, tuleb need esitada samal ajal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 50 mg tabletid
Avanafilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 50 mg avanafiili.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

4 tabletti
8 tabletti
12 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/001
EU/1/13/841/002
EU/1/13/841/003

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Spedra 50 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 50 mg tabletid
Avanafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Spedra 100 mg tabletid
Avanafilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 100 mg avanafiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

2 tabletti
4 tabletti
8 tabletti
12 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/004
EU/1/13/841/005
EU/1/13/841/006
EU/1/13/841/007

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Spedra 100 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 100 mg tabletid
Avanafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Spedra 200 mg tabletid
Avanafilum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 200 mg avanafiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

4 tabletti
8 tabletti
12 tabletti
2 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/841/008
EU/1/13/841/009
EU/1/13/841/010
EU/1/13/841/011

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Spedra 200 mg

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Spedra 200 mg tabletid
Avanafilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spedra 50 mg tabletid

Avanafiil

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist
3. Kuidas Spedrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spedrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse

Spedra sisaldab toimeainet avanafiil. See kuulub 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite ravimirühma. Spedra on ravim täiskasvanud meestele, kellel esinevad erektsioonihäired (samuti tuntud kui impotentsus). Ereksioonihäire on seisund, kui ei suudeta saavutada või säilitada suguuhte jaoks piisavat suguti jäikust.

Spedra aitab suguti veresoontel lõõgastuda. See suurendab verevoolu sugutisse, aidates püsida sugutil jäigana ja erutuse korral erekteeruda. Spedra ei ravi teie haigusseisundit.

NB! Spedra toimib ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud. Peate partneriga kasutama suguuhteks valmistumisel eelmängu nagu siis, kui te ei võta enda abistamiseks ravimit.

See ravim ei aita teid, kui teil ei ole erektsioonihäiret. See ravim ei ole ette nähtud naistele.

2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist

Ärge võtke Spedrat:

- kui olete avanafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline; kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati); Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevasti langetada vererõhku;
- kui võtate HIV või AIDSi ravimeid, nagu ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir, nelfinaviir või atasanaviir;
- kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nagu ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool, või teatud antibiootikume bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu klaritromütsiin või telitromütsiin;
- kui teil on raske südameprobleem;
- kui teil on olnud insult või südameinfarkt viimase 6 kuu jooksul;

- kui teil on madal vererõhk või kõrge vererõhk, mida ei kontrollita ravimitega;
- kui teil on rindkerevalu (stenokardia) või see tekib suguühete ajal;
- kui teil on raske maksa- või neeruprobleem;
- kui teil on esinenud nägemise kadu ühes silmas silma verevarustuse tõttu (mittearteriitiline isheemiline optiline neuropaatia, NAION);
- kui teil on teatud rasked pärilikud silmahaigused (nt pigmentretiniit);
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (st kõrge vererõhk kopsudes) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni (st verehüüvetest tingitud kõrge vererõhk kopsudes) raviks. On leitud, et PDE5 inhibiitorid suurendavad selle ravimi vererõhku alandavat toimet. Kui te võtate riotsiguaati või olete milleski ebakindel, siis rääkige oma arstiga.

Ärge võtke Spedrat, kui teil esineb sellest loetelust mis tahes seisund. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Spedra võtmist nõu arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spedra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on südameprobleemid – suguühete võib olla teie jaoks ohtlik;
- kui teil esineb priapismi ehk üle 4 tunni või rohkem püsivaid erektsioone (see võib esineda sirprakulise aneemia, hulgimüeloomi või leukeemiaga meestel);
- kui teil on füüsiline seisund, mis muudab suguti kuju (nt angulatsioon, Peyronie' tõbi või korgaskeha fibroos);
- kui teil on mis tahes veritsushäire või aktiivne seedetrakti haavand.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nägemis- ja kuulmisprobleemid

Mõnikord on Spedra-laadseid ravimeid võtnud meestel esinenud nägemis- ja kuulmisprobleeme – üksikasjalik teave on lõigus 4 „Rasked kõrvaltoimed”. Ei ole teada, kas need probleemid on otseselt seotud Spedra, muude teil esineda võivate haiguste või mitme teguri kombinatsiooniga.

Lapsed ja noorukid

Spedrat ei tohi võtta lapsed ega alla 18-aastased noorukid.

Muud ravimid ja Spedra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Spedra võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Spedra toimet.

Rääkige kindlasti oma arstiga ja ärge võtke Spedrat, kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati). On täheldatud, et Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevalt langetada vererõhku. Samuti ärge võtke Spedrat, kui võtate HIVi või AIDSi ravimeid, nt ritonaviiri, indinaviiri, sakvinaaviiri, nelfinaviiri või atasanaviiri, või kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nt ketokonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli, või teatud bakteriaalsete infektsioonide vastaseid antibiootikume, nt klaritromütsiini või telitromütsiini (vt lõigu 2 algus „Ärge võtke Spedrat”).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda allpool nimetatud ravimiteist:

- nn alfablokaatorid (eesnäärme probleemide või vererõhu langetamiseks ettenähtud ravimid);
- südame rütmihäirete (arütmia) ravimid, nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon või sotalool;
- nakkuste (infektsioonide) raviks kasutatavad antibiootikumid, nt erütromütsiin;
- epilepsiaravimid fenobarbitaal või primidoon;
- epilepsiaraviks, meeoleolu stabiliseerimiseks või teatud tüüpi valu korral kasutatav karbamasepiin;

- muud ravimid, mis võivad takistada Spedra lagunemist kehas (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), sh amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil;
- riotsiguaat.

Ärge kasutage Spedrat koos teiste erektsioonihäire ravimitega, nagu sildenafil, tadalafil või vardenafiil.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatooside liikumisele ega struktuurile.

Korduval suukaudsel 100 mg avanafiili manustamisel tervetele vabatahtlikele ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestele 26 nädala vältel, ei seostatud seda ühegi ebasoodsa toimega spermatooside kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

Spedra koos joogi ja alkoholiga

Greibimahl võib tugevdada ravimi toimet ja seda ei tohi juua 24 tundi enne Spedra võtmist.

Alkoholi tarbimine Spedra võtmise ajal võib suurendada südame löögisagedust ja vähendada vererõhku. Võite tunda pearinglust (eriti püsti seistes), peavalu või südamepekslemist. Alkoholi tarbimine võib samuti vähendada erektsiooni saavutamise võimet.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Spedra võib tekitada pearinglust või nägemishäireid. Sellisel juhul ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ja ärge kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Spedrat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 100 mg tablett vastavalt vajadusele. Spedrat ei tohi võtta üle ühe korra ööpäevas.

Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga nõrk, võib teie annus olla üks 200 mg tablett. Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga tugev, võib teie annus olla üks 50 mg tablett. Samuti võib olla vaja annust kohandada, kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis mõne teise ravimiga. Kui võtate selliseid ravimeid nagu erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir või verapamiil (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), on maksimaalne soovitatav Spedra annus 100 mg tablett vähemalt 2-päevase intervalliga annuste vahel.

Peaksite ravimit võtma 30 minutit enne suguühet. Pidage meeles, et Spedra aitab teid ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud.

Spedrat tohib võtta koos toiduga või ilma. Kui võtate ravimit koos toiduga, võib toime tekkida hiljem.

Kui te võtate Spedrat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Spedrat, öelge seda kohe arstile. Teil võib tekkida tavalisest rohkem ja raskemaid kõrvaltoimeid.

Kui teil on lisaküsimusi Spedra kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:

- püsiv erektsioon (priapism) – kui teil tekib üle 4 tundi püsiv erektsioon, tuleb seda ravida niipea kui võimalik, vastasel juhul võib seisund sugutit püsivalt kahjustada (ka nii, et erektsiooni enam ei teki);
- nägemise hägustumine;
- äkiline nägemise halvenemine või kaotus ühes või mõlemas silmas;
- äkiline kuulmise halvenemine või kaotus (mõnikord koos pearingluse või kõrvade kohinaga).

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poolele, kui märkate mõnda ülalmainitud rasket kõrvaltoimet.

Teised kõrvaltoimed

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu
- õhetus
- ninakinnisus

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100-st):

- pearinglus
- unisus või tugev väsimus
- nina kõrvalurgete kinnisus
- seljavalu
- kuumahood
- hingeldus füüsilisel pingutusel
- südamerütmi muutused elektrokardiogrammil (EKG)
- südame löögisageduse kiirenemine
- südamepekslemine
- seedehäired, iiveldus või oksendamine
- nägemise hägustumine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine

Harv (esineb kuni 1 inimesel 1000-st)

- gripp
- gripilaadne haigus
- ninakinnisus või nohu
- heinapalavik
- nina, ninakõrvalurgete või ülemiste hingamisteede kinnisus
- podagra
- unehäired (unetus)
- enneaegne seemnepurse
- kummaline tunne
- tunne, et ei suuda liikumatult olla
- valu rinnus
- tõsine valu rinnus

- kiired südamelöögid
- kõrge vererõhk
- suukuivus
- maovalu või kõrvetised
- valu või ebamugavustunne alakõhus
- kõhulahtisus
- lööve
- valu alaseljas või alaselja küljeosas
- lihasvalulikkus või -valud
- lihasspasmid
- sage urineerimine
- suguti häired
- iseeneslik erektsioon seksuaalse stimulatsioonita
- genitaalpiirkonna sügelus
- pidev nõrkus- või väsimustunne
- jalgade või hüppeliigeste turse
- vererõhu tõus
- roosa või punane uriin, veri uriinis
- ebanormaalsed lisakahinad südames
- PSA uuringul ebanormaalne vereanalüüsi tulemus
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus bilirubiini uuringus (keemiline aine, mis tekib punaste vereliblede lõhustumisel)
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus kreatiniini uuringus (keemiline aine, mida eritatakse uriiniga ja mis näitab neerutalitlust)
- kehakaalu tõus
- palavik
- ninaverejooks

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spedrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pappkarbil pärast kuupäeva „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spedra sisaldab

- Toimeaine on avanafiil. Üks tablett sisaldab 50 mg avanafiili.
- Teised koostisosad on mannitool, fumaarhape, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, kaltsiumkarbonaat, magneesiumstearaat ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Spedra välja näeb ja pakendi sisu

Spedra on kahvatukollane ovaalne tablett, mille ühele küljele on märgitud „50”. Tabletid on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 4, 8 või 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg

Tootja:

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

või

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

Latvija

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

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 AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spedra 100 mg tabletid

Avanafiil

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist
3. Kuidas Spedrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spedrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse

Spedra sisaldab toimeainet avanafiil. See kuulub 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite ravimirühma. Spedra on ravim täiskasvanud meestele, kellel esinevad erektsioonihäired (samuti tuntud kui impotentsus). Ereksioonihäire on seisund, kui ei suudeta saavutada või säilitada suguuhte jaoks piisavat suguti jäikust.

Spedra aitab suguti veresoontel lõõgastuda. See suurendab verevoolu sugutisse, aidates püsida sugutil jäigana ja erutuse korral erekteeruda. Spedra ei ravi teie haigusseisundit.

NB! Spedra toimib ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud. Peate partneriga kasutama suguuhteks valmistumisel eelmängu nagu siis, kui te ei võta enda abistamiseks ravimit.

See ravim ei aita teid, kui teil ei ole erektsioonihäiret. See ravim ei ole ette nähtud naistele.

2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist

Ärge võtke Spedrat:

- kui olete avanafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline; kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati); Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevasti langetada vererõhku;
- kui võtate HIV või AIDSi ravimeid, nagu ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir, nelfinaviir või atasanaviir;
- kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nagu ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool, või teatud antibiootikume bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu klaritromütsiin või telitromütsiin;
- kui teil on raske südameprobleem;
- kui teil on olnud insult või südameinfarkt viimase 6 kuu jooksul;

- kui teil on madal vererõhk või kõrge vererõhk, mida ei kontrollita ravimitega;
- kui teil on rindkerevalu (stenokardia) või see tekib suguühete ajal;
- kui teil on raske maksa- või neeruprobleem;
- kui teil on esinenud nägemise kadu ühes silmas silma verevarustuse tõttu (mittearteriitiline isheemiline optiline neuropaatia, NAION);
- kui teil on teatud rasked pärilikud silmahaigused (nt pigmentretiniit);
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (st kõrge vererõhk kopsudes) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni (st verehüüvetest tingitud kõrge vererõhk kopsudes) raviks. On leitud, et PDE5 inhibiitorid suurendavad selle ravimi vererõhku alandavat toimet. Kui te võtate riotsiguaati või olete milleski ebakindel, siis rääkige oma arstiga.

Ärge võtke Spedrat, kui teil esineb sellest loetelust mis tahes seisund. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Spedra võtmist nõu arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spedra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on südameprobleemid – suguühete võib olla teie jaoks ohtlik;
- kui teil esineb priapismi ehk üle 4 tunni või rohkem püsivaid erektsioone (see võib esineda sirprakulise aneemia, hulgimüeloomi või leukeemiaga meestel);
- kui teil on füüsiline seisund, mis muudab suguti kuju (nt angulatsioon, Peyronie' tõbi või korgaskeha fibroos);
- kui teil on mis tahes veritsushäire või aktiivne seedetrakti haavand.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nägemis- ja kuulmisprobleemid

Mõnikord on Spedra-laadseid ravimeid võtnud meestel esinenud nägemis- ja kuulmisprobleeme – üksikasjalik teave on lõigus 4 „Rasked kõrvaltoimed”. Ei ole teada, kas need probleemid on otseselt seotud Spedra, muude teil esineda võivate haiguste või mitme teguri kombinatsiooniga.

Lapsed ja noorukid

Spedrat ei tohi võtta lapsed ega alla 18-aastased noorukid.

Muud ravimid ja Spedra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Spedra võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Spedra toimet.

Rääkige kindlasti oma arstiga ja ärge võtke Spedrat, kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati). On täheldatud, et Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevalt langetada vererõhku. Samuti ärge võtke Spedrat, kui võtate HIVi või AIDSi ravimeid, nt ritonaviiri, indinaviiri, sakvinaaviiri, nelfinaviiri või atasanaviiri, või kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nt ketokonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli, või teatud bakteriaalsete infektsioonide vastaseid antibiootikume, nt klaritromütsiini või telitromütsiini (vt lõigu 2 algus „Ärge võtke Spedrat”).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda allpool nimetatud ravimiteid:

- nn alfablokaatorid (eesnäärme probleemide või vererõhu langetamiseks ettenähtud ravimid);
- südame rütmihäirete (arütmia) ravimid, nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon või sotalool;
- nakkuste (infektsioonide) raviks kasutatavad antibiootikumid, nt erütromütsiin;
- epilepsiaravimid fenobarbitaal või primidoon;
- epilepsiaraviks, meeoleolu stabiliseerimiseks või teatud tüüpi valu korral kasutatav karbamasepiin;

- muud ravimid, mis võivad takistada Spedra lagunemist kehas (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), sh amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil;
- riotsiguaat.

Ärge kasutage Spedrat koos teiste erektsioonihäire ravimitega, nagu sildenafil, tadalafil või vardenafiil.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatooside liikumisele ega struktuurile.

Korduval suukaudsel 100 mg avanafiili manustamisel tervetele vabatahtlikele ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestele 26 nädala vältel, ei seostatud seda ühegi ebasoodsa toimega spermatooside kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

Spedra koos joogi ja alkoholiga

Greibimahl võib tugevdada ravimi toimet ja seda ei tohi juua 24 tundi enne Spedra võtmist.

Alkoholi tarbimine Spedra võtmise ajal võib suurendada südame löögisagedust ja vähendada vererõhku. Võite tunda pearinglust (eriti püsti seistes), peavalu või südamepekslemist. Alkoholi tarbimine võib samuti vähendada erektsiooni saavutamise võimet.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Spedra võib tekitada pearinglust või nägemishäireid. Sellisel juhul ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ja ärge kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Spedrat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 100 mg tablett vastavalt vajadusele. Spedrat ei tohi võtta üle ühe korra ööpäevas.

Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga nõrk, võib teie annus olla üks 200 mg tablett. Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga tugev, võib teie annus olla üks 50 mg tablett. Samuti võib olla vaja annust kohandada, kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis mõne teise ravimiga. Kui võtate selliseid ravimeid nagu erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir või verapamiil (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), on maksimaalne soovitatav Spedra annus 100 mg tablett vähemalt 2-päevase intervalliga annuste vahel.

Peaksite ravimit võtma umbes 15 kuni 30 minutit enne suguühet. Pidage meeles, et Spedra aitab teid ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud.

Spedrat tohib võtta koos toiduga või ilma. Kui võtate ravimit koos toiduga, võib toime tekkida hiljem.

Kui te võtate Spedrat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Spedrat, öelge seda kohe arstile. Teil võib tekkida tavalisest rohkem ja raskemaid kõrvaltoimeid.

Kui teil on lisaküsimusi Spedra kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:

- püsiv erektsioon (priapism) – kui teil tekib üle 4 tundi püsiv erektsioon, tuleb seda ravida niipea kui võimalik, vastasel juhul võib seisund sugutit püsivalt kahjustada (ka nii, et erektsiooni enam ei teki);
- nägemise hägustumine;
- äkiline nägemise halvenemine või kaotus ühes või mõlemas silmas;
- äkiline kuulmise halvenemine või kaotus (mõnikord koos pearingluse või kõrvade kohinaga).

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poolele, kui märkate mõnda ülalmainitud rasket kõrvaltoimet.

Teised kõrvaltoimed

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu
- õhetus
- ninakinnisus

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100-st):

- pearinglus
- unisus või tugev väsimus
- nina kõrvalurgete kinnisus
- seljavalu
- kuumahood
- hingeldus füüsilisel pingutusel
- südamerütmi muutused elektrokardiogrammil (EKG)
- südame löögisageduse kiirenemine
- südamepekslemine
- seedehäired, iiveldus või oksendamine
- nägemise hägustumine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine

Harv (esineb kuni 1 inimesel 1000-st)

- gripp
- gripilaadne haigus
- ninakinnisus või nohu
- heinapalavik
- nina, ninakõrvalurgete või ülemiste hingamisteede kinnisus
- podagra
- unehäired (unetus)
- enneaegne seemnepurse
- kummaline tunne
- tunne, et ei suuda liikumatult olla
- valu rinnus
- tõsine valu rinnus

- kiired südamelöögid
- kõrge vererõhk
- suukuivus
- maovalu või kõrvetised
- valu või ebamugavustunne alakõhus
- kõhulahtisus
- lööve
- valu alaseljas või alaselja küljeosas
- lihasvalulikkus või -valud
- lihasspasmid
- sage urineerimine
- suguti häired
- iseeneslik erektsioon seksuaalse stimulatsioonita
- genitaalpiirkonna sügelus
- pidev nõrkus- või väsimustunne
- jalgade või hüppeliigeste turse
- vererõhu tõus
- roosa või punane uriin, veri uriinis
- ebanormaalsed lisakahinad südames
- PSA uuringul ebanormaalne vereanalüüsi tulemus
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus bilirubiini uuringus (keemiline aine, mis tekib punaste vereliblede lõhustumisel)
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus kreatiniini uuringus (keemiline aine, mida eritatakse uriiniga ja mis näitab neerutalitlust)
- kehakaalu tõus
- palavik
- ninaverejooks

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spedrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pappkarbil pärast kuupäeva „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spedra sisaldab

- Toimeaine on avanafiil. Üks tablett sisaldab 100 mg avanafiili.
- Teised koostisosad on mannitool, fumaarhape, hüdroksüpropüülselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, kaltsiumkarbonaat, magneesiumstearaat ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Spedra välja näeb ja pakendi sisu

Spedra on kahvatukollane ovaalne tablett, mille ühele küljele on märgitud „100”. Tabletid on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 2, 4, 8 või 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg.

Tootja:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Saksamaa

või

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”

ЕООД

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika

s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Malta

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

Tel: +372 667 5001

Norge

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

Latvija

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

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 AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Spedra 200 mg tabletid

Avanafiil

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist
3. Kuidas Spedrat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Spedrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Spedra ja milleks seda kasutatakse

Spedra sisaldab toimeainet avanafiil. See kuulub 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorite ravimirühma. Spedra on ravim täiskasvanud meestele, kellel esinevad erektsioonihäired (samuti tuntud kui impotentsus). Ereksioonihäire on seisund, kui ei suudeta saavutada või säilitada suguuhte jaoks piisavat suguti jäikust.

Spedra aitab suguti veresoontel lõõgastuda. See suurendab verevoolu sugutisse, aidates püsida sugutil jäigana ja erutuse korral erekteeruda. Spedra ei ravi teie haigusseisundit.

NB! Spedra toimib ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud. Peate partneriga kasutama suguuhteks valmistumisel eelmängu nagu siis, kui te ei võta enda abistamiseks ravimit.

See ravim ei aita teid, kui teil ei ole erektsioonihäiret. See ravim ei ole ette nähtud naistele.

2. Mida on vaja teada enne Spedra võtmist

Ärge võtke Spedrat:

- kui olete avanafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline; kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati); Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevasti langetada vererõhku;
- kui võtate HIV või AIDSi ravimeid, nagu ritonaviir, indinaviir, sakvinaviir, nelfinaviir või atasanaviir;
- kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nagu ketokonasool, itrakonasool või vorikonasool, või teatud antibiootikume bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu klaritromütsiin või telitromütsiin;
- kui teil on raske südameprobleem;
- kui teil on olnud insult või südameinfarkt viimase 6 kuu jooksul;

- kui teil on madal vererõhk või kõrge vererõhk, mida ei kontrollita ravimitega;
- kui teil on rindkerevalu (stenokardia) või see tekib suguühete ajal;
- kui teil on raske maksa- või neeruprobleem;
- kui teil on esinenud nägemise kadu ühes silmas silma verevarustuse tõttu (mittearteriitiline isheemiline optiline neuropaatia, NAION);
- kui teil on teatud rasked pärilikud silmahaigused (nt pigmentretiniit);
- kui te võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (st kõrge vererõhk kopsudes) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni (st verehüüvetest tingitud kõrge vererõhk kopsudes) raviks. On leitud, et PDE5 inhibiitorid suurendavad selle ravimi vererõhku alandavat toimet. Kui te võtate riotsiguaati või olete milleski ebakindel, siis rääkige oma arstiga.

Ärge võtke Spedrat, kui teil esineb sellest loetelust mis tahes seisund. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Spedra võtmist nõu arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Spedra võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on südameprobleemid – suguühete võib olla teie jaoks ohtlik;
- kui teil esineb priapismi ehk üle 4 tunni või rohkem püsivaid erektsioone (see võib esineda sirprakulise aneemia, hulgimüeloomi või leukeemiaga meestel);
- kui teil on füüsiline seisund, mis muudab suguti kuju (nt angulatsioon, Peyronie' tõbi või korgaskeha fibroos);
- kui teil on mis tahes veritsushäire või aktiivne seedetrakti haavand.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Nägemis- ja kuulmisprobleemid

Mõnikord on Spedra-laadseid ravimeid võtnud meestel esinenud nägemis- ja kuulmisprobleeme – üksikasjalik teave on lõigus 4 „Rasked kõrvaltoimed”. Ei ole teada, kas need probleemid on otseselt seotud Spedra, muude teil esineda võivate haiguste või mitme teguri kombinatsiooniga.

Lapsed ja noorukid

Spedrat ei tohi võtta lapsed ega alla 18-aastased noorukid.

Muud ravimid ja Spedra

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Spedra võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad teised ravimid mõjutada Spedra toimet.

Rääkige kindlasti oma arstiga ja ärge võtke Spedrat, kui te võtate rindkerevalu (stenokardia) tõttu nitraate sisaldavaid ravimeid (nt amüülnitritit või glütserüültrinitraati). On täheldatud, et Spedra võib tugevdada nende ravimite toimeid ja tugevalt langetada vererõhku. Samuti ärge võtke Spedrat, kui võtate HIVi või AIDSi ravimeid, nt ritonaviiri, indinaviiri, sakvinaaviiri, nelfinaviiri või atasanaviiri, või kui võtate seeninfektsioonide vastaseid ravimeid, nt ketokonasooli, itrakonasooli või vorikonasooli, või teatud bakteriaalsete infektsioonide vastaseid antibiootikume, nt klaritromütsiini või telitromütsiini (vt lõigu 2 algus „Ärge võtke Spedrat”).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda allpool nimetatud ravimiteist:

- nn alfablokaatorid (eesnäärme probleemide või vererõhu langetamiseks ettenähtud ravimid);
- südame rütmihäirete (arütmia) ravimid, nt kinidiin, prokaiinamiid, amiodaroon või sotalool;
- nakkuste (infektsioonide) raviks kasutatavad antibiootikumid, nt erütromütsiin;
- epilepsiaravimid fenobarbitaal või primidoon;
- epilepsiaraviks, meeoleolu stabiliseerimiseks või teatud tüüpi valu korral kasutatav karbamasepiin;

- muud ravimid, mis võivad takistada Spedra lagunemist kehas (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), sh amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir ja verapamiil;
- riotsiguaat.

Ärge kasutage Spedrat koos teiste erektsioonihäire ravimitega, nagu sildenafil, tadalafiil või vardenafiil.

Kui miski ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Spedra võtmist oma arstile või apteekrile. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Fertiilsus

Pärast avanafiili 200 mg suukaudsete üksikannuste manustamist tervetele vabatahtlikele ei esinenud toimeid spermatooside liikumisele ega struktuurile.

Korduval suukaudsel 100 mg avanafiili manustamisel tervetele vabatahtlikele ja kerge erektsioonihäirega täiskasvanud meestele 26 nädala vältel, ei seostatud seda ühegi ebsaoodsa toimega spermatooside kontsentratsioonile, arvule, liikuvusele ega morfoloogiale.

Spedra koos joogi ja alkoholiga

Greibimahl võib tugevdada ravimi toimet ja seda ei tohi juua 24 tundi enne Spedra võtmist.

Alkoholi tarbimine Spedra võtmise ajal võib suurendada südame löögisagedust ja vähendada vererõhku. Võite tunda pearinglust (eriti püsti seistes), peavalu või südamepekslemist. Alkoholi tarbimine võib samuti vähendada erektsiooni saavutamise võimet.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Spedra võib tekitada pearinglust või nägemishäireid. Sellisel juhul ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ja ärge kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Spedrat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 100 mg tablett vastavalt vajadusele. Spedrat ei tohi võtta üle ühe korra ööpäevas.

Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga nõrk, võib teie annus olla üks 200 mg tablett. Kui teie arst otsustab, et 100 mg annus on teile liiga tugev, võib teie annus olla üks 50 mg tablett. Samuti võib olla vaja annust kohandada, kui Spedrat kasutatakse kombinatsioonis mõne teise ravimiga. Kui võtate selliseid ravimeid nagu erütromütsiin, amprenaviir, aprepitant, diltiaseem, flukonasool, fosamprenaviir või verapamiil (mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid), on maksimaalne soovitatav Spedra annus 100 mg tablett vähemalt 2-päevase intervalliga annuste vahel.

Peaksite ravimit võtma umbes 15 kuni 30 minutit enne suguühet. Pidage meeles, et Spedra aitab teid ainult siis, kui olete seksuaalselt erutunud.

Spedrat tohib võtta koos toiduga või ilma. Kui võtate ravimit koos toiduga, võib toime tekkida hiljem.

Kui te võtate Spedrat rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Spedrat, öelge seda kohe arstile. Teil võib tekkida tavalisest rohkem ja raskemaid kõrvaltoimeid.

Kui teil on lisaküsimusi Spedra kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest rasketest kõrvaltoimetest, sest võite vajada erakorralist meditsiinilist abi:

- püsiv erektsioon (priapism) – kui teil tekib üle 4 tundi püsiv erektsioon, tuleb seda ravida niipea kui võimalik, vastasel juhul võib seisund sugutit püsivalt kahjustada (ka nii, et erektsiooni enam ei teki);
- nägemise hägustumine;
- äkiline nägemise halvenemine või kaotus ühes või mõlemas silmas;
- äkiline kuulmise halvenemine või kaotus (mõnikord koos pearingluse või kõrvade kohinaga).

Katkestage Spedra võtmine ja pöörduge otsekohe arsti poolele, kui märkate mõnda ülalmainitud rasket kõrvaltoimet.

Teised kõrvaltoimed

Sage (esineb kuni 1 inimesel 10st):

- peavalu
- õhetus
- ninakinnisus

Aeg-ajalt (esineb kuni 1 inimesel 100-st):

- pearinglus
- unisus või tugev väsimus
- nina kõrvalurgete kinnisus
- seljavalu
- kuumahood
- hingeldus füüsilisel pingutusel
- südamerütmi muutused elektrokardiogrammil (EKG)
- südame löögisageduse kiirenemine
- südamepekslemine
- seedehäired, iiveldus või oksendamine
- nägemise hägustumine
- maksaensüümide sisalduse suurenemine

Harv (esineb kuni 1 inimesel 1000-st)

- gripp
- gripilaadne haigus
- ninakinnisus või nohu
- heinapalavik
- nina, ninakõrvalurgete või ülemiste hingamisteede kinnisus
- podagra
- unehäired (unetus)
- enneaegne seemnepurse
- kummaline tunne
- tunne, et ei suuda liikumatult olla
- valu rinnus
- tõsine valu rinnus

- kiired südamelöögid
- kõrge vererõhk
- suukuivus
- maovalu või kõrvetised
- valu või ebamugavustunne alakõhus
- kõhulahtisus
- lööve
- valu alaseljas või alaselja küljeosas
- lihasvalulikkus või -valud
- lihasspasmid
- sage urineerimine
- suguti häired
- iseeneslik erektsioon seksuaalse stimulatsioonita
- genitaalpiirkonna sügelus
- pidev nõrkus- või väsimustunne
- jalgade või hüppeliigeste turse
- vererõhu tõus
- roosa või punane uriin, veri uriinis
- ebanormaalsed lisakahinad südames
- PSA uuringul ebanormaalne vereanalüüsi tulemus
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus bilirubiini uuringus (keemiline aine, mis tekib punaste vereliblede lõhustumisel)
- ebanormaalne vereanalüüsi tulemus kreatiniini uuringus (keemiline aine, mida eritatakse uriiniga ja mis näitab neerutalitlust)
- kehakaalu tõus
- palavik
- ninaverejooks

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada www.ravimiamet.ee kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Spedrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja pappkarbil pärast kuupäeva „Kõlblik kuni”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Spedra sisaldab

- Toimeaine on avanafiil. Üks tablett sisaldab 200 mg avanafiili.
- Teised koostisosad on mannitool, fumaarhape, hüdroksüpropüültselluloos, väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos, kaltsiumkarbonaat, magneesiumstearaat ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Spedra välja näeb ja pakendi sisu

Spedra on kahvatukollane ovaalne tablett, mille ühele küljele on märgitud „200”. Tabletid on müügil blisterpakendites, mis sisaldavad 2, 4, 8 või 12 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luksemburg.

Tootja:

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Saksamaa

või

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB “BERLIN-CHEMIE MENARINI BALTIC”

Tel: +370 52 691 947

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”

ЕООД

тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA

Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika

s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.

Tel.: +36 23501301

Danmark

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Malta

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG

Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA

Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti

Tel: +372 667 5001

Norge

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

Latvija

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

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 AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
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

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.