

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Spedra 50 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 50 mg af avanafíli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „50“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum.

Til þess að verkun Spedra eigi sér stað þarf kynferðislega örvun.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Notkun hjá fullorðnum karlmönnum*

Ráðlagður skammtur er 100 mg sem taka skal um það bil 15 til 30 mínútum áður en kynlíf hefst (sjá kafla 5.1). Með tilliti til einstaklingsbundinnar verkunar og þols má auka skammtinn í hámarksskammt sem er 200 mg eða minnka skammtinn í 50 mg. Ráðlögð hámarkstíðni skammta er einu sinni á sólarhring. Kynferðisleg örvun er nauðsynleg til að fá fram svörun við meðferðinni.

#### Sérstakir hópar

##### *Eldri karlmenn (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá eldri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um eldri sjúklinga 70 ára og eldri.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.). Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín., en  $< 80$  ml/mín.), sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum, var verkun minni en hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) með minnsta virkum skammti og aðlaga skammtastærð að þoli.

### *Notkun hjá karlmönnum með sykursýki*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með sykursýki.

### *Börn*

Notkun Spedra við rístruflunum á ekki við hjá börnum.

### *Notkun hjá sjúklingum sem nota önnur lyf*

#### *Samhliða notkun CYP3A4 hemla*

Avanafíl má ekki nota samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. ketókónazóli, rítónavíri, atazanavíri, klarítrómýcíni, indínavíri, ítrakónazóli, nefazódóni, nelfínavíri, sakvínavíri og telítrómýcíni) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. erytrómýcíni, amprenavíri, aprepítanti, diltíazemi, flúkónazóli, fosamprenavíri og verapamíli), skal ekki fara yfir ráðlagðan 100 mg hámarksskammt af avanafíli og skulu líða að minnsta kosti 48 klst. á milli skammta (sjá kafla 4.5).

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Ef Spedra er tekið með mat gæti verkun þess hafist seinna en ef það er tekið á fastandi maga (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hvers konar lífræns nítrats eða lyfja sem eru köfnunarefnisoxíðgjafar (svo sem amýlnítrit) (sjá kafla 4.5).

Frábending er gegn samhliða gjöf fosfódíesterasa-hemla af tegund 5 (PDE5-hemla), þ.m.t. avanafíl, og gúanýlatsýklasa-örva svo sem riociguat, þar sem það getur hugsanlega leitt til lágþrýstings, með einkennum (sjá kafla 4.5).

Læknar ættu að íhuga þá hugsanlegu áhættu fyrir hjarta sem kynlíf getur haft í för með sér hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, áður en Spedra er ávísað.

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar hjá:

- sjúklingum sem hafa fengið hjartadrep, heilaslag eða lífshættulega hjartsláttaróreglu á síðastliðnum 6 mánuðum
- sjúklingum með of lágan blóðþrýsting í hvíld (blóðþrýstingur < 90/50 mmHg) eða of háan blóðþrýsting > 170/100 mmHg)
- sjúklingum með hvíkula hjartaöng, hjartaöng við samfarir, eða hjartabilun af flokki 2 eða meira samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association).

Sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Sjúklingum með sjóntap á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION]), án tillits til þess hvort kastið hafi verið í tengslum við fyrri útsetningu fyrir PDE5 hemli (sjá kafla 4.4).

Sjúklingum með þekkta arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu.

Sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 hemla (þ.m.t. ketókónazól, rítónavír, atazanavír, klarítrómýcín, indínavír, ítrakónazól, nefazódón, nelfínavír, sakvínavír og telitrómýcín) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Fara skal yfir sjúkrasögu og framkvæma lækni skoðun til greiningar á rístruflunum og athuga hvort um mögulegar undirliggjandi orsakir sé að ræða áður en lyfjameðferð er íhuguð.

##### Ástand hjarta- og æðakerfis

Áður en nokkur meðferð við rístruflunum er hafin ættu lækna að íhuga ástand hjarta- og æðakerfis sjúklinga sinna þar sem kynlíf felur í sér ákveðna áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið (sjá kafla 4.3). Avanafíl hefur æðavíkkandi eiginleika sem leiða til vægrar og tímabundinnar lækunar á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5), og eykur með því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með hindrun á útblæði vinstri slegils, t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðar vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum, geta verið viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. PDE5 hemla.

##### Sístaða

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að leita sér læknishjálpar án tafar ef stinning getnaðarlíms stendur í 4 klukkustundir eða lengur (sístaða). Ef sístaða er ekki meðhöndluð án tafar, getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlim og varanlegs getuleysis. Gæta skal varúðar við notkun avanafíls hjá sjúklingum sem hafa vanskapaðan getnaðarlim (svo sem vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (e. cavernosal fibrosis), eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda því að þeir eru útsettir fyrir sístöðu (svo sem sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði).

##### Sjóntruflanir

Greint hefur verið frá sjóntruflunum og tilvikum af framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu, í tengslum við inntöku annarra PDE5 hemla. Gefa skal sjúklingi leiðbeiningar þess efnis að ef um skyndileg áhrif á sjón er að ræða skuli hann hætta að taka Spedra og hafa samband við lækni án tafar, (sjá kafla 4.3).

##### Áhrif á blæðingar

*In vitro* rannsóknir á blóðflögum manna sýna að PDE5 hemlar hafa ekki eigin áhrif á samloðun blóðflagna, en við háa þéttni (yfir meðferðarþéttni), geta þeir aukið áhrif köfnunarefnisoxíðgjafans natríumnítróprússíðs sem dregur úr samloðun. Hjá mönnum virðast PDE5 hemlar ekki hafa áhrif á blæðingartíma, hvorki einir sér né í samsettri meðferð með acetylsalicylsýru.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar avanafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virk sár í meltingarvegi. Því skal ekki gefa slíkum sjúklingum avanafíl nema að loknu vandlegu mati á ávinnings-/áhættuhlutfalli.

##### Heyrnartap eða skyndilegt heyrnarleysi

Ráðleggja skal sjúklingum að hætta töku PDE5 hemla, þ.m.t. avanafíls, og hafa samband við lækni án tafar ef skyndilegt heyrnartap eða heyrnarleysi á sér stað. Greint hefur verið frá slíkum tilvikum, sem einnig getur fylgt eyrnasuð og sundl, á þeim tíma sem PDE5 hemlar hafa verið teknir inn. Ekki er mögulegt að segja til um hvort þessi tilvik eru í beinu samhengi við notkun PDE5 hemla eða við aðra þætti.

##### Samhliða notkun alfablokka

Samhliða notkun alfablokka og avanafíls getur leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum hjá sumum sjúklingum vegna samanlagðra æðavíkkandi áhrifa (sjá kafla 4.5). Hafa skal eftirfarandi atriði í huga:

- Sjúklingar skulu hafa náð stöðugleika á alfablokka meðferð áður en meðferð með Spedra er hafin. Sjúklingar sem eru með óstöðuga blóðrás á meðferð með alfablokka einum sér eru í aukinni hættu á að fá blóðþrýstingslækkun með einkennum við samhliða notkun avanafíls.
- Hjá þeim sjúklingum sem hafa náð stöðugleika á meðferð með alfablokka, skal hefja meðferð með minnsta skammti af avanafíli, 50 mg.
- Hjá þeim sjúklingum sem þegar taka ákjósanlegasta skammt af Spedra, skal hefja meðferð með alfablokka með minnsta skammti. Þegar avanafíl er notað gæti aukin blóðþrýstingslækkun fylgt því að auka skammta alfablokka smám saman.
- Aðrir þættir geta haft áhrif á öryggi samhliða notkunar avanafíls og alfablokka, þ. á m. minnkað blóðrúmmál og notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

#### Samhliða notkun CYP3A4 hemla

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar ásamt öflugum CYP3A4 hemlum, svo sem ketókónazóli eða rítónavíri (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samhliða notkun annarra meðferða við ristruflunum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með Spedra og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við ristruflunum. Upplýsa skal sjúklinga um að taka Spedra ekki í slíkum samsettum meðferðum.

#### Samhliða neysla áfengis

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum (sjá kafla 4.5). Greina skal sjúklingum frá því að samhliða notkun avanafíls og áfengis getur aukið líkurnar á lágum blóðþrýstingi, sundli og yfirliði. Læknar skulu einnig veita sjúklingum ráðleggingar um hvernig bregðast eigi við ef einkenni stöðubundins lágþrýstings koma fram.

#### Hópar sem ekki hafa verið rannsakaðir

Avanafíl hefur hvorki verið metið hjá sjúklingum með ristruflanir vegna mænuskaða eða annarra taugafræðilegra orsaka, né einstaklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Mögulegar milliverkanir avanafíls við önnur lyf

##### *Nítröt*

Sýnt hefur verið fram á að avanafíl eykur blóðþrýstingslækkandi verkun nítrata, samanborið við lyfleysu, hjá heilbrigðum einstaklingum. Talið er að það sé afleiðing af samanlögðum áhrifum nítrata og avanafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP ferlið. Því má ekki nota avanafíl hjá sjúklingum sem eru á meðferð með hvers konar lífrænum nítrötum eða köfnunarefnisoxíðgjöfum (svo sem amýlnítriti). Ef sjúklingur sem hefur tekið avanafíl á síðastliðnum 12 klukkustundum, þarf nauðsynlega á nítratgjöf að halda að mati læknis vegna lífshættulegs ástands, eru líkurnar á verulegu og mögulega hættulegu blóðþrýstingsfalli auknar. Í slíkum kringumstæðum skal samt einungis gefa nítröt undir nánú eftirliti læknis og með viðeigandi eftirliti með blóðrás (sjá kafla 4.3).

##### *Lyf sem lækka blóðþrýsting*

Þar sem avanafíl er æðavíkkandi lyf getur það lækkað blóðþrýsting. Ef Spedra er notað samhliða öðru lyfi sem lækkar blóðþrýsting geta samanlögð áhrif leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu, yfirliði eða næryfirliði). Í klínískum III. stigs rannsóknum kom „of lágur blóðþrýstingur“ ekki fyrir, en einstök tilvik „sundls“ komu fyrir (sjá kafla 4.8). Í klínískum III. stigs rannsóknum átti „yfirlið“ sér stað í einu tilviki þegar um lyfleysu var að ræða og einu tilviki þegar um 100 mg af avanafíli var að ræða.

Sjúklingar með hindrun á útfærði vinstri slegils, (t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðarloku vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum) og sjúklingar með mjög skerta stjórn á blóðþrýstingi geta verið sérstaklega viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. avanafíls.

### *Alfablokkar*

Milliverkanir við doxazósín og tamsúlósín m.t.t. verkunar á blóðrás voru rannsakaðar hjá heilbrigðum einstaklingum í tveggja tímabila víxlunarrannsókn. Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á doxazósín meðferð var hámarkslækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 2,5 mmHg í uppréttri stöðu og 6,0 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 7 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á tamsúlósín meðferð var hámarkslækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 3,6 mmHg í uppréttri stöðu og 3,1 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 5 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4). Engar tilkynningar voru um yfirlið eða aðrar alvarlegar aukaverkanir í tengslum við lækkun blóðþrýstings, í hvorugum hópnum.

### *Blóðþrýstingslækkandi lyf önnur en alfablokkar*

Gerð var klínísk rannsókn til þess að meta áhrif avanafíls til aukningar á blóðþrýstingslækkandi áhrifum valinna blóðþrýstingslækkandi lyfja (amlódípíns og enalapríls). Niðurstöður sýndu að hámarksblóðþrýstingslækkun í liggjandi stöðu var að meðaltali 2/3 mmHg, samanborið við lyfleysu, af enalapríli og 1/-1 mmHg af amlódípíni þegar avanafíl var gefið samhliða. Tölfræðilega marktækur munur var á hámarkslækkun frá upphafsgildi á blóðþrýstingi í þanbili í liggjandi stöðu af enalapríli og avanafíli eingöngu, en upphafsgildi var náð aftur 4 klukkustundum eftir avanafíl skammtinn. Í báðum hópnum varð blóðþrýstingslækkun án einkenna hjá einum einstaklingi og gekk blóðþrýstingslækkunin til baka innan 1 klukkustundar frá því að hún hófst. Avanafíl hafði engin áhrif á lyfjahlvörf amlódípíns, en amlódípín jók hámarksútsetningu fyrir avanafíli um 28% og heildarútsetningu fyrir því um 60%.

### *Áfengi*

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum. Í þriggja leiða víxlunarrannsókn á stökum skammti, sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum, var hámarkslækkun blóðþrýstings í þanbili að meðaltali marktækt meiri eftir að avanafíl var notað samhliða áfengi en þegar það var notað eitt sér (3,2 mmHg) eða áfengi eitt sér (5,0 mmHg) (sjá kafla 4.4).

### *Aðrar meðferðir við rístruflunum*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með avanafíli og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum (sjá kafla 4.4).

### Verkun annarra efna á avanafíl

Avanafíl er hvarfefni og umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4. Rannsóknir hafa sýnt að lyf sem hamla CYP3A4 geta aukið útsetningu fyrir avanafíli (sjá kafla 4.2).

### *CYP3A4 hemlar*

Ketókónazól (400 mg á sólarhring), sértækur og mjög öflugur CYP3A4 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls 3-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) 14-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Rítónavír (600 mg tvisvar á sólarhring), mjög öflugur CYP3A4 hemill, sem er einnig CYP2C9 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 13-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Búast má við að aðrir öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ítrakónazól, vorikónazól, klaritrómýcín, nefazódón, sakvínavír, nelfínavír, indínavír, atazanavír og telitrómýcín) hafi svipuð áhrif. Því má ekki nota avanafíl samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytrómýcín (500 mg tvisvar á sólarhring), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 200 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 3-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 8 klukkustundir. Búast má við að aðrir miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar (t.d. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl) hafi svipuð áhrif. Því er ráðlagður hámarksskammtur af avanafíli 100 mg einu sinni á

48 klukkustunda fresti og ekki oftár, hjá sjúklingum sem taka miðlungsöfluga CYP3A4 hemla samhliða (sjá kafla 4.2).

Þó að sértækar milliverkanir hafi ekki verið rannsakaðar er líklegt að aðrir CYP3A4 hemlar, þ.m.t. greipaldinsafi, myndu auka útsetningu fyrir avanafíli. Ráðleggja skal sjúklingum að drekka ekki greipaldinsafa í sólarhring áður en þeir taka avanafíl.

#### *CYP3A4 hvarfefni*

Við gjöf amlódíþíns (5 mg á sólarhring) jókst hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls eftir stakan 200 mg skammt um u.þ.b. 28% og AUC um u.þ.b. 60%. Þessar breytingar á útsetningu fyrir lyfinu eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Stakur skammtur af avanafíli hafði engin áhrif á plasmáþéttni amlódíþíns.

Þó að sértækar milliverkanir milli avanafíls og rivaroxabans og apixabans (sem bæði eru CYP3A4 hvarfefni) hafi ekki verið rannsakaðar, er ekki búist við milliverkunum.

#### *Cýtókróm P450 hvatar*

Möguleg áhrif CYP hvata, sérstaklega CYP3A4 hvata (t.d. bósentans, karbamazepíns, efavírenz, fenóbarbitals og rífampicíns) á lyfjahvörf og verkun avanafíls hafa ekki verið metin. Ekki er mælt með samhliða notkun avanafíls og CYP hvata þar sem slík notkun gæti dregið úr verkun avanafíls.

#### Verkun avanafíls á önnur lyf

##### *Cýtókróm P450 hömlun*

Í rannsóknum á lifrarfrymisögnum *in vitro* með CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1 sýndi avanafíl hverfandi tilhneigingu þess til milliverkana við önnur lyf. Ennfremur var hömlun af völdum umbrotsefna avanafíls (M4, M16 og M27) á CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 í lágmarki. Með tilliti til þessara niðurstaðna er ekki búist við að avanafíl hafi marktæk áhrif á önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Síðan niðurstöður *in vitro* rannsókna sýndu mögulegar milliverkanir avanafíls við CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, hafa nánari rannsóknir þar sem notað var ómeprazol, rósiglítazón og desipramín, ekki sýnt klínískt mikilvægar milliverkanir við CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Cýtókróm P450 hvatning*

Möguleg hvatning CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 af völdum avanafíls, metin í frumkomnum lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*, sýndi enga tilhneigingu til milliverkana við klínískt mikilvæga þéttni.

##### *Flutningsprótein*

*In vitro* niðurstöður sýndu að avanafíl hefur væga tilhneigingu til að verka sem P-gp hvarfefni og P-gp hemill með dígoxín sem hvarfefni við þéttni sem er lægri en reiknuð þéttni í þörmunum. Tilhneiging avanafíls til að hafa áhrif á flutning annarra P-gp miðlaðra lyfja er ekki þekkt.

Á grundvelli *in vitro* gagna gæti avanafíl við klínískt mikilvæga þéttni verið hemill á BCRP. Við klínískt mikilvæga þéttni er avanafíl ekki hemill á OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og BSEP.

Áhrif avanafíls á önnur flutningsprótein eru ekki þekkt.

##### *Riociguat*

Forklínískar rannsóknir sýndu samleggjandi altæk blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5-hemlar voru notaðir ásamt riociguat. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að riociguat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5-hemla. Ekki voru neinar vísbendingar um jákvæð klínísk áhrif samhliða notkunar lyfjanna hjá rannsóknarhópnum. Frábending er gegn samhliða notkun riociguats og PDE5-hemla, þ.m.t. avanafíls (sjá kafla 4.3).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Spedra er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu, eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls meðan á brjóstgjöf stendur.

### Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Í klínískri rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var dagleg gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spedra hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem greint var frá sundli og breytingum á sjón í klínískum rannsóknum á avanafíli, ættu sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Spedra hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi notkunar Spedra eru byggðar á 2.566 einstaklingum sem voru útsettir fyrir avanafíli meðan á klínískri þróun lyfsins stóð. Algengustu aukaverkanirnar sem skráðar voru í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur, andlitsroði, stíflur í nefi og skútum og bakverkur. Aukaverkanir í heild og aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum á meðferð með avanafíli voru tíðari hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðul (Body Mass Index (BMI)) < 25 (einstaklingum með eðlilegan líkamsþyngdarstuðul).

Í klínísku langtímarannsókninni lækkaði hundruðshlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir eftir því sem útsetning stóð lengur.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir, sem fram komu í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, taldar upp samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkun (MedDRA valorð)			
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Inflúensa Nefkoxsbólga
Ónæmiskerfi			Árstíðabundið ofnæmi
Efnaskipti og næring			Þvagsýrugigt
Geðræn vandamál			Svefnleysi Ótímabær sáðlát Óviðeigandi geðblær



<b>Aukaverkun (MedDRA valörð)</b>			
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Sundl Svefnhöfgi Skútahöfuðverkur	Skynhreyfiofirkni
<b>Augu</b>		Þokusýn	
<b>Hjarta</b>		Hjartsláttarónot	Hjartaöng Hraðtaktur
<b>Æðar</b>	Andlitsroði	Hitakóf	Hár blóðþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Nefstífla	Skútaskífla Mæði við áreynslu	Nefrennsli Teppa í efri öndunarvegi Blóðnasir
<b>Meltingarfæri</b>		Meltingartruflanir Ógleði Uppköst Magaóþægindi	Munnþurrkur Magabólga Verkur í neðri hluta kviðar Niðurgangur
<b>Húð og undirhúð</b>			Útbrot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Bakverkur Vöðvastífleiki	Verkur í síðu Vöðvaverkir Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>			Óeðlilega tíð þvaglát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			Truflun á starfsemi getnaðarlíms Sjálfkrafa ris getnaðarlíms Kláði á kynfærum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Preyta	Þróttleysi Brjóstverkur Inflúensulík einkenni Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Hækkun lifrarensíma Óeðlilegt hjartalínurit Aukin hjartsláttartíðni	Hækkaður blóðþrýstingur Blóð í þvagi Hjartamurr Hækkun sértæks mótefnavaka fyrir blöðruhálskirtil (PSA) Þyngdaraukning Hækkun bilirúbíns í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun líkamshita

#### Lýsing á völdum aukaverkunum sem komið hafa fram af öðrum PDE5 hemlum

Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy [NAION]) og skyndilegu heyrnartapi í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá sístöðu í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð.

Greint hefur verið frá blóði í þvagi, blóði í sæði og blæðingu frá getnaðarlim í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum.

Eftir markaðssetningu annarra PDE5 hemla hefur verið greint frá lágum blóðþrýstingi, en í klínískum rannsóknum á avanafli hefur verið greint frá sundli sem er algengt einkenni lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.5).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

## **4.9 Ofskömmun**

Stakir skammtar af avanafli allt að 800 mg hafa verið gefnir heilbrigðum einstaklingum og endurteknir daglegir skammtar allt að 300 mg hafa verið gefnir sjúklingum. Aukaverkanir voru svipaðar og þær sem sjást við minni skammta en tíðni þeirra var aukin sem og alvarleiki.

Ef um ofskömmun er að ræða skal veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Ekki er gert ráð fyrir að skilun flýti úthreinsun þar sem avanafíl er að mestum hluta bundið plasmapróteinum og útskilst ekki með þvagi.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við ristruflunum.  
ATC-flokkur: G04BE10.

#### Verkunarháttur

Avanafíl er mjög sértækur og öflugur afturkræfur hemill á cGMP (cyclic guanosine monophosphate) sérhæfðan fosfódíesterasa af tegund 5. Þegar kynferðisleg örvun veldur staðbundinni losun köfnunarefnisoxíðs, veldur hömlun avanafíls á PDE5 hækkaðri þéttni cGMP í risvef (corpus cavernosum) getnaðarlimsins. Það leiðir til slökunar slétttra vöðva og aukins blóðflæðis í vefi í getnaðarlimnum og þar með risi hans. Avanafíl hefur enga verkun ef ekki er um kynferðislega örvun að ræða.

#### Lyfhrif

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að avanafíl er mjög sértækt fyrir PDE5. Verkun þess er öflugri á PDE5 en á aðra þekkta fósfódíesterasa (> 100-falt meiri en á PDE6; > 1.000-falt meiri en á PDE4, PDE8 og PDE10; > 5.000-falt meiri en á PDE2 og PDE7; > 10.000-falt meiri en á PDE1, PDE3, PDE9, og PDE11). Avanafíl er > 100-falt öflugri hemill á PDE5 en PDE6 sem er í sjónu og er mikilvægt fyrir skynjun ljóss (e. phototransduction). Verkunin á PDE5 er 20.000-falt sértækari en á PDE3, ensím sem er í hjarta og blóðæðum, en það er mikilvægt vegna þess að PDE3 tekur þátt í stjórnun á samdrætti hjartans.

Í rúmtaksritarannsókn á getnaðarlim (RigiScan), framkallaði 200 mg skammtur af avanafíli stinningu sem talin var nægileg til samfara (60% stinning samkvæmt RigiScan). Það gerðist svo fljótt sem 20 mínútum eftir inntöku hjá sumum karlmönnum og svörun þessara einstaklinga við avanafíli var á heildina litið tölfræðilega marktæk samanborið við lyfleysu á 20-40 mínútna tímabilinu.

## Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum var verkun avanafíls á getu karlmannna með rístruflanir til að ná og viðhalda risi sem nægði til fullnægjandi kynlífs, metin. Avanafíll var metið í 4 slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í allt að 3 mánuði og gerðar voru á samhliða hópum almennra einstaklinga með rístruflanir, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða tegund 2 og rístruflanir, og hjá sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft. Í fjórðu rannsókninni var verkun af tveimur mismunandi skammtastærðum avanafíls (100 og 200 mg) metin með tilliti til hlutfalls heppnaðra tilrauna til samfara hjá hverjum einstaklingi. Alls fengu 1.774 sjúklingar avanafíll sem var tekið í 50 mg (ein rannsókn), 100 mg eða 200 mg (fjórar rannsóknir) skömmtum, talið upp í sömu röð, eftir því sem þörf var á. Sjúklingar fengu leiðbeiningar um að taka 1 skammt af rannsóknarlyfinu um það bil 30 mínútum áður en ráðgert væri að hefja kynlíf (kynferðislega örvun). Í fjórðu rannsókninni voru sjúklingar hvattir til að reyna samfarir um 15 mínútum eftir inntöku avanafíls í 100 og 200 mg skömmtum, eftir því sem þörf var á, til að meta áhrif þess á stíningu.

Að auki var undirhópur sjúklinga tekinn inn í opna framhaldsrannsókn sem tók til 493 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 6 mánuði og 153 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 12 mánuði. Sjúklingarnir voru upphaflega settir á 100 mg af avanafíli og gátu hvenær sem er meðan á rannsókninni stóð óskað eftir að fá skammtinn af avanafíli hækkaðan í 200 mg eða lækkaðan í 50 mg, samkvæmt einstaklingsbundinni svörum þeirra við meðferðinni.

Í öllum rannsóknunum kom fram tölfræðilega marktækur árangur, með tilliti til allra aðalmæligilda verkunar, af öllum þremur skammtastærðum avanafíls samanborið við lyfleysu. Þessi munur hélst við langtímameðferð (sjá einnig rannsóknir á einstaklingum með rístruflanir, sykursjúkum með rístruflanir og sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft).

Hjá einstaklingum með rístruflanir var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 47%, 58% og 59% með 50 mg, 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 28% með lyfleysu.

Hjá karlmönnum með sykursýki annaðhvort af tegund 1 eða tegund 2 var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 34% og 40% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 21% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Hjá karlmönnum sem höfðu gengist undir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna var hlíft var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 23% og 26% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 9% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn á sambandi skömmtunartíma og verkunar avanafíls kom tölfræðilega marktækur árangur fram í helstu verkunarbreytu (meðalhlutfalli heppnaðrar svörunar hjá hverjum einstaklingi miðað við tíma frá skömmtun, metið eftir spurningalista um hæfileika til að viðhalda risi (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) samanborið við lyfleysu. Hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna var 24,71% hjá hópnum sem fékk 100 mg skammtinn og 28,18 hjá þeim sem fékk 200 mg skammtinn u.þ.b. 15 mínútum eftir skömmtun, samanborið við 13,78% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í öllum grunnrannsóknunum á avanafíli var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara marktækt hærra af öllum skömmtum af avanafíli samanborið við lyfleysu, á öllum tímabilum eftir inntöku skammtsins sem skoðuð voru.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Spedra hjá öllum undirhópum barna við rístruflunum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Avanafíl frásogast hratt eftir inntöku, með miðgildi tíma fram að hámarksþéttni ( $T_{max}$ ) 30 til 45 mínútur. Lyfjahvörfin eru skammtaháð á ráðlögðu skammtabili. Brotthvarf avanafíls verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur (aðallega fyrir tilstilli CYP3A4). Samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazóls og rítónavírs) tengist aukinni útsetningu fyrir avanafíli í plasma (sjá kafla 4.5). Endanlegur helmingunartími avanafíls er um það bil 6-17 klukkustundir.

### Frásog

Avanafíl frásogast hratt. Hámarksþéttni í plasma næst innan 0,5 til 0,75 klukkustunda eftir inntöku á fastandi maga. Þegar avanafíl er tekið með fituríkri máltíð dregur úr frásogshraðanum og er seinkun  $T_{max}$  að meðaltali 1,25 klukkustundir og lækkun á hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) að meðaltali 39% (200 mg). Engin áhrif voru á útsetningu fyrir lyfinu (AUC). Þær litlu breytingar sem urðu á  $C_{max}$  avanafíls eru taldar hafa litla klínísku þýðingu.

### Dreifing

Um það bil 99% avanafíls er bundið plasmapróteinum. Próteinbinding er óháð heildarstyrk virka efnisins, aldri, nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi. Avanafíl safnaðist ekki upp í plasma þegar gefnir voru 200 mg skammtar tvisvar á sólarhring í 7 daga. Samkvæmt mælingum á avanafíli í sæði heilbrigðra sjálfboðaliða 45-90 mínútum eftir inntöku, kemur innan við 0,0002% af skammtinum fram í sæði sjúklinga.

### Umbrot

Avanafíl úthreinsast aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (aðalleið) og CYP2C9 (minni háttar leið) ísóensíma í lifrarfrýmisögnum. Plasmáþéttni aðalumbrotsefnanna í blóðrásinni, M4 og M16, er um það bil 23% og 29%, talið upp í sömu röð, af plasmáþéttni óbreytta efnasambandsins. Sértekni M4 umbrotsefnisins m.t.t. fosfódíesterasa er svipuð og avanafíls og er styrkur hömlunar þess á PDE5 *in vitro* 18% af styrk avanafíls. Því er um það bil 4% af lyfjafræðilegri heildarvirkni vegna M4. M16 umbrotsefnið hafði ekki verkun á PDE5.

### Brotthvarf

Umbrot avanafíls hjá mönnum eru mikil. Eftir inntöku útskilst avanafíl aðallega í formi umbrotsefna í hægðum (um það bil 63% af gefnum skammti) og í minni mæli í þvagi (um það bil 21% af gefnum skammti).

### Aðrir sérstakir hópar

#### *Eldri menn*

Hjá eldri sjúklingum (65 ára og eldri) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg við það sem gerist hjá yngri sjúklingum (18-45 ára). Hins vegar eru upplýsingar um einstaklinga eldri en 70 ára takmarkaðar.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/mín.) og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/mín.) voru lyfjahvörf eftir stakan 200 mg skammt af avanafíli óbreytt. Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru á blóðskilun.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi þegar gefinn var stakur 200 mg skammtur af avanafíli.

Útsetning fyrir lyfinu 4 klukkustundum eftir inntöku var minni hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, af 200 mg skammti af avanafíli. Hámarksþéttni og hámarksútsetning var svipuð og sást hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eftir virkan 100 mg skammt af avanafíli.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum dró úr frjósemi sem og hreyfigetu sæðisfrumna, breyting varð á tíðahring og hundradshlutfall óeðlilegra sæðisfrumna jókst þegar gefin voru 1.000 mg/kg/sólarhring, skammtur sem einnig hafði eiturverkanir á foreldra, þ.e. kven- og karlrottur sem fengu meðferð. Engin áhrif á frjósemi eða breytur varðandi sæðisfrumur komu fram þegar gefnir voru skammtar sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (hjá karlrottum sem er 9-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum samkvæmt AUC óbundins lyfs eftir gjöf 200 mg skammts). Engar meðferðartengdar breytingar á eistum komu fram, hvorki hjá músum né rottum sem fengu skammta sem voru allt að 600 mg eða 1.000 mg/kg/sólarhring í 2 ár, og engar breytingar á eistum hjá hundum sem fengu avanafíl í 9 mánuði með útsetningu fyrir lyfinu sem var 110-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá ungafullum rottum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða fóstur af skömmtum sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (um það bil 15-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup> hjá 60 kg einstaklingi). Þegar gefnir voru skammtar sem höfðu eiturverkanir á móður, 1.000 mg/kg/sólarhring (um það bil 49-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup>), minnkaði fósturþyngd án vísbindinga um vansköpunaráhrif. Hjá ungafullum kanínum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða eiturverkana á fóstur af skömmtum sem voru allt að 240 mg/kg/sólarhring (um það bil 23-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup>). Í rannsókninni á kanínum komu eiturverkanir á móður fram af 240 mg/kg/sólarhring.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var viðvarandi minnkun á líkamsþyngd unga af 300 mg/kg/sólarhring og stærri skömmtum (um það bil 15-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup>) og seinkun á kynþroska af 600 mg/kg/sólarhring (um það bil 29-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup>).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannitól  
Fúmarsýra  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Umbreyttur hýdroxýpropýlsellulósi  
Kalsíumkarbónat  
Magnesíumsterat  
Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

5 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/álþynnur í öskjum með 4, 8 og 12 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/841/001-003

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Spedra 100 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 100 mg af avanafíli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „100“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum.

Til þess að verkun Spedra eigi sér stað þarf kynferðislega örvun.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Notkun hjá fullorðnum karlmönnum*

Ráðlagður skammtur er 100 mg sem taka skal um það bil 15 til 30 mínútum áður en kynlíf hefst (sjá kafla 5.1). Með tilliti til einstaklingsbundinnar verkunar og þols má auka skammtinn í hámarksskammt sem er 200 mg eða minnka skammtinn í 50 mg. Ráðlögð hámarkstíðni skammta er einu sinni á sólarhring. Kynferðisleg örvun er nauðsynleg til að fá fram svörun við meðferðinni.

#### Sérstakir hópar

##### *Eldri karlmenn (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá eldri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um eldri sjúklinga 70 ára og eldri.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.). Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín., en  $< 80$  ml/mín.), sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum, var verkun minni en hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) með minnsta virkum skammti og aðlaga skammtastærð að þoli.

### *Notkun hjá karlmönnum með sykursýki*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með sykursýki.

### *Börn*

Notkun Spedra við rístruflunum á ekki við hjá börnum.

### *Notkun hjá sjúklingum sem nota önnur lyf*

#### *Samhliða notkun CYP3A4 hemla*

Avanafíl má ekki nota samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. ketókónazóli, rítónavíri, atazanavíri, klarítrómýcíni, indínavíri, ítrakónazóli, nefazódóni, nelfínavíri, sakvínavíri og telítrómýcíni) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. erytrómýcíni, amprenavíri, aprepítanti, diltíazemi, flúkónazóli, fosamprenavíri og verapamíli), skal ekki fara yfir ráðlagðan 100 mg hámarksskammt af avanafíli og skulu líða að minnsta kosti 48 klst. á milli skammta (sjá kafla 4.5).

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Ef Spedra er tekið með mat gæti verkun þess hafist seinna en ef það er tekið á fastandi maga (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hvers konar lífræns nítrats eða lyfja sem eru köfnunarefnisoxíðgjafar (svo sem amýlnítrit) (sjá kafla 4.5).

Frábending er gegn samhliða gjöf fosfódíesterasa-hemla af tegund 5 (PDE5-hemla), þ.m.t. avanafíl, og gúanýlatsýklasa-örva svo sem riociguat, þar sem það getur hugsanlega leitt til lágþrýstings, með einkennum (sjá kafla 4.5).

Læknar ættu að íhuga þá hugsanlegu áhættu fyrir hjarta sem kynlíf getur haft í för með sér hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, áður en Spedra er ávísað.

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar hjá:

- sjúklingum sem hafa fengið hjartadrep, heilaslag eða lífshættulega hjartsláttaróreglu á síðastliðnum 6 mánuðum
- sjúklingum með of lágan blóðþrýsting í hvíld (blóðþrýstingur < 90/50 mmHg) eða of háan blóðþrýsting > 170/100 mmHg)
- sjúklingum með hvíkula hjartaöng, hjartaöng við samfarir, eða hjartabilun af flokki 2 eða meira samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association).

Sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).



Sjúklingum með sjóntap á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION]), án tillits til þess hvort kastið hafi verið í tengslum við fyrri útsetningu fyrir PDE5 hemli (sjá kafla 4.4).

Sjúklingum með þekkta arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu.

Sjúklingum sem taka öflugna CYP3A4 hemla (þ.m.t. ketókónazól, rítónavír, atazanavír, klarítrómýcín, indínavír, ítrakónazól, nefazódón, nelfínavír, sakvínavír og telitrómýcín) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Fara skal yfir sjúkrasögu og framkvæma lækni skoðun til greiningar á ristruflunum og athuga hvort um mögulegar undirliggjandi orsakir sé að ræða áður en lyfjameðferð er íhuguð.

##### Ástand hjarta- og æðakerfis

Áður en nokkur meðferð við ristruflunum er hafin ættu lækna að íhuga ástand hjarta- og æðakerfis sjúklinga sinna þar sem kynlíf felur í sér ákveðna áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið (sjá kafla 4.3). Avanafíl hefur æðavíkkandi eiginleika sem leiða til vægrar og tímabundinnar lækunar á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5), og eykur með því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með hindrun á útblæði vinstri slegils, t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðar vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum, geta verið viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. PDE5 hemla.

##### Sístaða

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að leita sér læknishjálpar án tafar ef stinning getnaðarlíms stendur í 4 klukkustundir eða lengur (sístaða). Ef sístaða er ekki meðhöndluð án tafar, getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlim og varanlegs getuleysis. Gæta skal varúðar við notkun avanafíls hjá sjúklingum sem hafa vanskapaðan getnaðarlim (svo sem vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (e. cavernosal fibrosis), eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda því að þeir eru útsettir fyrir sístöðu (svo sem sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði).

##### Sjóntruflanir

Greint hefur verið frá sjóntruflunum og tilvikum af framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu, í tengslum við inntöku annarra PDE5 hemla. Gefa skal sjúklingi leiðbeiningar þess efnis að ef um skyndileg áhrif á sjón er að ræða skuli hann hætta að taka Spedra og hafa samband við lækni án tafar, (sjá kafla 4.3).

##### Áhrif á blæðingar

*In vitro* rannsóknir á blóðflögum manna sýna að PDE5 hemlar hafa ekki eigin áhrif á samloðun blóðflagna, en við háa þéttni (yfir meðferðarþéttni), geta þeir aukið áhrif köfnunarefnisoxíðgjafans natríumnítróprússíðs sem dregur úr samloðun. Hjá mönnum virðast PDE5 hemlar ekki hafa áhrif á blæðingartíma, hvorki einir sér né í samsettri meðferð með acetylsalicylsýru.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar avanafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virk sár í meltingarvegi. Því skal ekki gefa slíkum sjúklingum avanafíl nema að loknu vandlegu mati á ávinnings-/áhættuhlutfalli.

##### Heyrnartap eða skyndilegt heyrnarleysi

Ráðleggja skal sjúklingum að hætta töku PDE5 hemla, þ.m.t. avanafíls, og hafa samband við lækni án tafar ef skyndilegt heyrnartap eða heyrnarleysi á sér stað. Greint hefur verið frá slíkum tilvikum, sem einnig getur fylgt eyrnasuð og sundl, á þeim tíma sem PDE5 hemlar hafa verið teknir inn. Ekki er mögulegt að segja til um hvort þessi tilvik eru í beinu samhengi við notkun PDE5 hemla eða við aðra þætti.

##### Samhliða notkun alfablokka

Samhliða notkun alfablokka og avanafíls getur leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum hjá sumum sjúklingum vegna samanlagðra æðavíkkandi áhrifa (sjá kafla 4.5). Hafa skal eftirfarandi atriði í huga:

- Sjúklingar skulu hafa náð stöðugleika á alfablokka meðferð áður en meðferð með Spedra er hafin. Sjúklingar sem eru með óstöðuga blóðrás á meðferð með alfablokka einum sér eru í aukinni hættu á að fá blóðþrýstingslækkun með einkennum við samhliða notkun avanafíls.
- Hjá þeim sjúklingum sem hafa náð stöðugleika á meðferð með alfablokka, skal hefja meðferð með minnsta skammti af avanafíli, 50 mg.
- Hjá þeim sjúklingum sem þegar taka ákjósanlegasta skammt af Spedra, skal hefja meðferð með alfablokka með minnsta skammti. Þegar avanafíl er notað gæti aukin blóðþrýstingslækkun fylgt því að auka skammta alfablokka smám saman.
- Aðrir þættir geta haft áhrif á öryggi samhliða notkunar avanafíls og alfablokka, þ. á m. minnkað blóðrúmmál og notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

#### Samhliða notkun CYP3A4 hemla

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar ásamt öflugum CYP3A4 hemlum, svo sem ketókónazóli eða rítónavíri (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samhliða notkun annarra meðferða við rístruflunum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með Spedra og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum. Upplýsa skal sjúklinga um að taka Spedra ekki í slíkum samsettum meðferðum.

#### Samhliða neysla áfengis

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum (sjá kafla 4.5). Greina skal sjúklingum frá því að samhliða notkun avanafíls og áfengis getur aukið líkurnar á lágum blóðþrýstingi, sundli og yfirliði. Læknar skulu einnig veita sjúklingum ráðleggingar um hvernig bregðast eigi við ef einkenni stöðubundins lágþrýstings koma fram.

#### Hópar sem ekki hafa verið rannsakaðir

Avanafíl hefur hvorki verið metið hjá sjúklingum með rístruflanir vegna mænuskaða eða annarra taugafræðilegra orsaka, né einstaklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Mögulegar milliverkanir avanafíls við önnur lyf

##### *Nítröt*

Sýnt hefur verið fram á að avanafíl eykur blóðþrýstingslækkandi verkun nítrata, samanborið við lyfleysu, hjá heilbrigðum einstaklingum. Talið er að það sé afleiðing af samanlögðum áhrifum nítrata og avanafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP ferlið. Því má ekki nota avanafíl hjá sjúklingum sem eru á meðferð með hvers konar lífrænum nítrötum eða köfnunarefnisoxíðgjöfum (svo sem amýlnítriti). Ef sjúklingur sem hefur tekið avanafíl á síðastliðnum 12 klukkustundum, þarf nauðsynlega á nítratgjöf að halda að mati læknis vegna lífshættulegs ástands, eru líkurnar á verulegu og mögulega hættulegu blóðþrýstingsfalli auknar. Í slíkum kringumstæðum skal samt einungis gefa nítröt undir nánú eftirliti læknis og með viðeigandi eftirliti með blóðrás (sjá kafla 4.3).

##### *Lyf sem lækka blóðþrýsting*

Þar sem avanafíl er æðavíkkandi lyf getur það lækkað blóðþrýsting. Ef Spedra er notað samhliða öðru lyfi sem lækkar blóðþrýsting geta samanlögð áhrif leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu, yfirliði eða næryfirliði). Í klínískum III. stigs rannsóknum kom „of lágur blóðþrýstingur“ ekki fyrir, en einstök tilvik „sundls“ komu fyrir (sjá kafla 4.8). Í klínískum III. stigs rannsóknum átti „yfirlið“ sér stað í einu tilviki þegar um lyfleysu var að ræða og einu tilviki þegar um 100 mg af avanafíli var að ræða.

Sjúklingar með hindrun á útblæði vinstri slegils, (t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðarloku vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum) og sjúklingar með mjög skerta stjórn á blóðþrýstingi geta verið sérstaklega viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. avanafíls.

### *Alfablokkar*

Milliverkanir við doxazósín og tamsúlósín m.t.t. verkunar á blóðrás voru rannsakaðar hjá heilbrigðum einstaklingum í tveggja tímabila víxlunarrannsókn. Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á doxazósín meðferð var hámarks-lækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 2,5 mmHg í uppréttri stöðu og 6,0 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 7 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á tamsúlósín meðferð var hámarks-lækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 3,6 mmHg í uppréttri stöðu og 3,1 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 5 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4). Engar tilkynningar voru um yfirlið eða aðrar alvarlegar aukaverkanir í tengslum við lækkun blóðþrýstings, í hvorugum hópnum.

### *Blóðþrýstingslækkandi lyf önnur en alfablokkar*

Gerð var klínísk rannsókn til þess að meta áhrif avanafíls til aukningar á blóðþrýstingslækkandi áhrifum valinna blóðþrýstingslækkandi lyfja (amlódípíns og enalapríls). Niðurstöður sýndu að hámarksblóðþrýstingslækkun í liggjandi stöðu var að meðaltali 2/3 mmHg, samanborið við lyfleysu, af enalapríli og 1/-1 mmHg af amlódípíni þegar avanafíl var gefið samhliða. Tölfræðilega marktækur munur var á hámarks-lækkun frá upphafsgildi á blóðþrýstingi í þanbili í liggjandi stöðu af enalapríli og avanafíli eingöngu, en upphafsgildi var náð aftur 4 klukkustundum eftir avanafíl skammtinn. Í báðum hópnum varð blóðþrýstingslækkun án einkenna hjá einum einstaklingi og gekk blóðþrýstingslækkunin til baka innan 1 klukkustundar frá því að hún hófst. Avanafíl hafði engin áhrif á lyfjahlvörf amlódípíns, en amlódípín jók hámarksútsetningu fyrir avanafíli um 28% og heildarútsetningu fyrir því um 60%.

### *Áfengi*

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum. Í þriggja leiða víxlunarrannsókn á stökum skammti, sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum, var hámarks-lækkun blóðþrýstings í þanbili að meðaltali marktækt meiri eftir að avanafíl var notað samhliða áfengi en þegar það var notað eitt sér (3,2 mmHg) eða áfengi eitt sér (5,0 mmHg) (sjá kafla 4.4).

### *Aðrar meðferðir við rístruflunum*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með avanafíli og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum (sjá kafla 4.4).

### Verkun annarra efna á avanafíl

Avanafíl er hvarfefni og umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4. Rannsóknir hafa sýnt að lyf sem hamla CYP3A4 geta aukið útsetningu fyrir avanafíli (sjá kafla 4.2).

### *CYP3A4 hemlar*

Ketókónazól (400 mg á sólarhring), sértækur og mjög öflugur CYP3A4 hemill, jók hámarkspéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls 3-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) 14-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Rítónavír (600 mg tvisvar á sólarhring), mjög öflugur CYP3A4 hemill, sem er einnig CYP2C9 hemill, jók hámarkspéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 13-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Búast má við að aðrir öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ítrakónazól, vorikónazól, klaritrómýcín, nefazódón, sakvínavír, nelfínavír, indínavír, atazanavír og telitrómýcín) hafi svipuð áhrif. Því má ekki nota avanafíl samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytrómýcín (500 mg tvisvar á sólarhring), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, jók hámarkspéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 200 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 3-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 8 klukkustundir. Búast má við að aðrir miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar (t.d. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl) hafi svipuð áhrif. Því er ráðlagður hámarksskammtur af avanafíli 100 mg einu sinni á

48 klukkustunda fresti og ekki oftár, hjá sjúklingum sem taka miðlungsöfluga CYP3A4 hemla samhliða (sjá kafla 4.2).

Þó að sértækar milliverkanir hafi ekki verið rannsakaðar er líklegt að aðrir CYP3A4 hemlar, þ.m.t. greipaldinsafi, myndu auka útsetningu fyrir avanafíli. Ráðleggja skal sjúklingum að drekka ekki greipaldinsafa í sólarhring áður en þeir taka avanafíl.

#### *CYP3A4 hvarfefni*

Við gjöf amlódíþíns (5 mg á sólarhring) jókst hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls eftir stakan 200 mg skammt um u.þ.b. 28% og AUC um u.þ.b. 60%. Þessar breytingar á útsetningu fyrir lyfinu eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Stakur skammtur af avanafíli hafði engin áhrif á plasmáþéttni amlódíþíns.

Þó að sértækar milliverkanir milli avanafíls og rivaroxabans og apixabans (sem bæði eru CYP3A4 hvarfefni) hafi ekki verið rannsakaðar, er ekki búist við milliverkunum.

#### *Cýtókróm P450 hvatar*

Möguleg áhrif CYP hvata, sérstaklega CYP3A4 hvata (t.d. bósentans, karbamazepíns, efavírenz, fenóbarbitals og rífampicíns) á lyfjahvörf og verkun avanafíls hafa ekki verið metin. Ekki er mælt með samhliða notkun avanafíls og CYP hvata þar sem slík notkun gæti dregið úr verkun avanafíls.

#### Verkun avanafíls á önnur lyf

##### *Cýtókróm P450 hömlun*

Í rannsóknum á lifrarfrýmisögnum *in vitro* með CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1 sýndi avanafíl hverfandi tilhneigingu þess til milliverkana við önnur lyf. Ennfremur var hömlun af völdum umbrotsefna avanafíls (M4, M16 og M27) á CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 í lágmarki. Með tilliti til þessara niðurstaðna er ekki búist við að avanafíl hafi marktæk áhrif á önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Síðan niðurstöður *in vitro* rannsókna sýndu mögulegar milliverkanir avanafíls við CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, hafa nánari rannsóknir þar sem notað var ómeprazól, rósiglítazón og desipramín, ekki sýnt klínískt mikilvægar milliverkanir við CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Cýtókróm P450 hvatning*

Möguleg hvatning CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 af völdum avanafíls, metin í frumkomnum lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*, sýndi enga tilhneigingu til milliverkana við klínískt mikilvæga þéttni.

##### *Flutningsprótein*

*In vitro* niðurstöður sýndu að avanafíl hefur væga tilhneigingu til að verka sem P-gp hvarfefni og P-gp hemill með dígoxín sem hvarfefni við þéttni sem er lægri en reiknuð þéttni í þörmunum. Tilhneiging avanafíls til að hafa áhrif á flutning annarra P-gp miðlaðra lyfja er ekki þekkt.

Á grundvelli *in vitro* gagna gæti avanafíl við klínískt mikilvæga þéttni verið hemill á BCRP. Við klínískt mikilvæga þéttni er avanafíl ekki hemill á OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og BSEP.

Áhrif avanafíls á önnur flutningsprótein eru ekki þekkt.

##### *Riociguat*

Forklínískar rannsóknir sýndu samleggjandi altæk blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5-hemlar voru notaðir ásamt riociguat. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að riociguat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5-hemla. Ekki voru neinar vísbendingar um jákvæð klínísk áhrif samhliða notkunar lyfjanna hjá rannsóknarhópnum. Frábending er gegn samhliða notkun riociguats og PDE5-hemla, þ.m.t. avanafíls (sjá kafla 4.3).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Spedra er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu, eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

### Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls meðan á brjóstagjöf stendur.

### Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Í klínískri rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var dagleg gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spedra hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem greint var frá sundli og breytingum á sjón í klínískum rannsóknum á avanafíli, ættu sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Spedra hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi notkunar Spedra eru byggðar á 2.566 einstaklingum sem voru útsettir fyrir avanafíli meðan á klínískri þróun lyfsins stóð. Algengustu aukaverkanirnar sem skráðar voru í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur, andlitsroði, stíflur í nefi og skútum og bakverkur. Aukaverkanir í heild og aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum á meðferð með avanafíli voru tíðari hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðul (Body Mass Index (BMI)) < 25 (einstaklingum með eðlilegan líkamsþyngdarstuðul).

Í klínísku langtímarannsókninni lækkaði hundraðshlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir eftir því sem útsetning stóð lengur.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir, sem fram komu í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, taldar upp samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkun (MedDRA valorð)			
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Inflúensa Nefkoxsbólga
Ónæmiskerfi			Árstíðabundið ofnæmi
Efnaskipti og næring			Þvagsýrugigt
Geðræn vandamál			Svefnleysi Ótímabær sáðlát Óviðeigandi geðblær

<b>Aukaverkun (MedDRA valörð)</b>			
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Sundl Svefnhöfgi Skútahöfuðverkur	Skynhreyfiofyrirni
<b>Augu</b>		Þokusýn	
<b>Hjarta</b>		Hjartsláttarónot	Hjartaöng Hraðtaktur
<b>Æðar</b>	Andlitsroði	Hitakóf	Hár blóðþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Nefstífla	Skútaástífla Mæði við áreynslu	Nefrennsli Teppa í efri öndunarvegi Blóðnasir
<b>Meltingarfæri</b>		Meltingartruflanir Ógleði Uppköst Magaóþægindi	Munnþurrkur Magabólga Verkur í neðri hluta kviðar Niðurgangur
<b>Húð og undirhúð</b>			Útbrot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Bakverkur Vöðvastífleiki	Verkur í síðu Vöðvaverkir Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>			Óeðlilega tíð þvagliát
<b>Æxlunaræri og brjóst</b>			Truflun á starfsemi getnaðarlíms Sjálfkrafa ris getnaðarlíms Kláði á kynfærum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Preyta	Þróttleysi Brjóstverkur Inflúensulík einkenni Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Hækkun lifrarensíma Óeðlilegt hjartalínurit Aukin hjartsláttartíðni	Hækkaður blóðþrýstingur Blóð í þvagi Hjartamurr Hækkun sértæks mótefnavaka fyrir blöðruhálskirtil (PSA) Þyngdaraukning Hækkun bilirúbíns í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun líkamshita

#### Lýsing á völdum aukaverkunum sem komið hafa fram af öðrum PDE5 hemlum

Greint hefur verið frá framlægum sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy [NAION]) og skyndilegu heyrnartapi í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá sístöðu í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð.

Greint hefur verið frá blóði í þvagi, blóði í sæði og blæðingu frá getnaðarlim í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum.

Eftir markaðssetningu annarra PDE5 hemla hefur verið greint frá lágum blóðþrýstingi, en í klínískum rannsóknum á avanafli hefur verið greint frá sundli sem er algengt einkenni lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.5).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**.

## **4.9 Ofskömmun**

Stakir skammtar af avanafli allt að 800 mg hafa verið gefnir heilbrigðum einstaklingum og endurteknir daglegir skammtar allt að 300 mg hafa verið gefnir sjúklingum. Aukaverkanir voru svipaðar og þær sem sjást við minni skammta en tíðni þeirra var aukin sem og alvarleiki.

Ef um ofskömmun er að ræða skal veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Ekki er gert ráð fyrir að skilun flýti úthreinsun þar sem avanafíl er að mestum hluta bundið plasmapróteinum og útskilst ekki með þvagi.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við ristruflunum.  
ATC-flokkur: G04BE10.

#### Verkunarháttur

Avanafíl er mjög sértækur og öflugur afturkræfur hemill á cGMP (cyclic guanosine monophosphate) sérhæfðan fosfódíesterasa af tegund 5. Þegar kynferðisleg örvun veldur staðbundinni losun köfnunarefnisoxíðs, veldur hömlun avanafíls á PDE5 hækkaðri þéttni cGMP í risvef (corpus cavernosum) getnaðarlimsins. Það leiðir til slökunar slétttra vöðva og aukins blóðflæðis í vefi í getnaðarlimnum og þar með risi hans. Avanafíl hefur enga verkun ef ekki er um kynferðislega örvun að ræða.

#### Lyfhrif

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að avanafíl er mjög sértækt fyrir PDE5. Verkun þess er öflugri á PDE5 en á aðra þekkta fósfódíesterasa (> 100-falt meiri en á PDE6; > 1.000-falt meiri en á PDE4, PDE8 og PDE10; > 5.000-falt meiri en á PDE2 og PDE7; > 10.000-falt meiri en á PDE1, PDE3, PDE9, og PDE11). Avanafíl er > 100-falt öflugri hemill á PDE5 en PDE6 sem er í sjónu og er mikilvægt fyrir skynjun ljóss (e. phototransduction). Verkunin á PDE5 er 20.000-falt sértækari en á PDE3, ensím sem er í hjarta og blóðæðum, en það er mikilvægt vegna þess að PDE3 tekur þátt í stjórnun á samdrætti hjartans.

Í rúmtaksritarannsókn á getnaðarlim (RigiScan), framkallaði 200 mg skammtur af avanafíli stinningu sem talin var nægileg til samfara (60% stinning samkvæmt RigiScan). Það gerðist svo fljótt sem 20 mínútum eftir inntöku hjá sumum karlmönnum og svörun þessara einstaklinga við avanafíli var á heildina litið tölfræðilega marktæk samanborið við lyfleysu á 20-40 mínútna tímabilinu.

## Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum var verkun avanafíls á getu karlmanna með rístruflanir til að ná og viðhalda risi sem nægði til fullnægjandi kynlífs, metin. Avanafíll var metið í 4 slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í allt að 3 mánuði og gerðar voru á samhliða hópum almennra einstaklinga með rístruflanir, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða tegund 2 og rístruflanir, og hjá sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft. Í fjórðu rannsókninni var verkun af tveimur mismunandi skammtastærðum avanafíls (100 og 200 mg) metin með tilliti til hlutfalls heppnaðra tilrauna til samfara hjá hverjum einstaklingi. Alls fengu 1.774 sjúklingar avanafíll sem var tekið í 50 mg (ein rannsókn), 100 mg eða 200 mg (fjórar rannsóknir) skömmtum, talið upp í sömu röð, eftir því sem þörf var á. Sjúklingar fengu leiðbeiningar um að taka 1 skammt af rannsóknarlyfinu um það bil 30 mínútum áður en ráðgert væri að hefja kynlíf (kynferðislega örvun). Í fjórðu rannsókninni voru sjúklingar hvattir til að reyna samfarir um 15 mínútum eftir inntöku avanafíls í 100 og 200 mg skömmtum, eftir því sem þörf var á, til að meta áhrif þess á stíningu.

Að auki var undirhópur sjúklinga tekinn inn í opna framhaldsrannsókn sem tók til 493 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 6 mánuði og 153 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 12 mánuði. Sjúklingarnir voru upphaflega settir á 100 mg af avanafíli og gátu hvenær sem er meðan á rannsókninni stóð óskað eftir að fá skammtinn af avanafíli hækkaðan í 200 mg eða lækkaðan í 50 mg, samkvæmt einstaklingsbundinni svörum þeirra við meðferðinni.

Í öllum rannsóknunum kom fram tölfræðilega marktækur árangur, með tilliti til allra aðalmæligilda verkunar, af öllum þremur skammtastærðum avanafíls samanborið við lyfleysu. Þessi munur hélst við langtímameðferð (sjá einnig rannsóknir á einstaklingum með rístruflanir, sykursjúkum með rístruflanir og sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft).

Hjá einstaklingum með rístruflanir var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 47%, 58% og 59% með 50 mg, 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 28% með lyfleysu.

Hjá karlmönnum með sykursýki annað hvort af tegund 1 eða tegund 2 var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 34% og 40% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 21% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Hjá karlmönnum sem höfðu gengist undir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna var hlíft var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 23% og 26% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 9% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn á sambandi skömmtunartíma og verkunar avanafíls kom tölfræðilega marktækur árangur fram í helstu verkunarbreytu (meðalhluftalli heppnaðrar svörunar hjá hverjum einstaklingi miðað við tíma frá skömmtun, metið eftir spurningalista um hæfileika til að viðhalda risi (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) samanborið við lyfleysu. Hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna var 24,71% hjá hópnum sem fékk 100 mg skammtinn og 28,18 hjá þeim sem fékk 200 mg skammtinn u.þ.b. 15 mínútum eftir skömmtun, samanborið við 13,78% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í öllum grunnrannsóknunum á avanafíli var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara marktækt herra af öllum skömmtum af avanafíli samanborið við lyfleysu, á öllum tímabilum eftir inntöku skammtsins sem skoðuð voru.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Spedra hjá öllum undirhópum barna við rístruflunum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).



## 5.2 Lyfjahlvörð

Avanafíl frásogast hratt eftir inntöku, með miðgildi tíma fram að hámarksþéttni ( $T_{max}$ ) 30 til 45 mínútur. Lyfjahlvörðin eru skammtaháð á ráðlögðu skammtabili. Brotthvarf avanafíls verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur (aðallega fyrir tilstilli CYP3A4). Samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazóls og rítónavírs) tengist aukinni útsetningu fyrir avanafíli í plasma (sjá kafla 4.5). Endanlegur helmingunartími avanafíls er um það bil 6–17 klukkustundir.

### Frásog

Avanafíl frásogast hratt. Hámarksþéttni í plasma næst innan 0,5 til 0,75 klukkustunda eftir inntöku á fastandi maga. Þegar avanafíl er tekið með fituríkri máltíð dregur úr frásogshraðanum og er seinkun  $T_{max}$  að meðaltali 1,25 klukkustundir og lækkun á hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) að meðaltali 39% (200 mg). Engin áhrif voru á útsetningu fyrir lyfinu (AUC). Þær litlu breytingar sem urðu á  $C_{max}$  avanafíls eru taldar hafa litla klínísku þýðingu.

### Dreifing

Um það bil 99% avanafíls er bundið plasmapróteinum. Próteinbinding er óháð heildarstyrk virka efnisins, aldri, nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi. Avanafíl safnaðist ekki upp í plasma þegar gefnir voru 200 mg skammtar tvisvar á sólarhring í 7 daga. Samkvæmt mælingum á avanafíli í sæði heilbrigðra sjálfboðaliða 45-90 mínútum eftir inntöku, kemur innan við 0,0002% af skammtinum fram í sæði sjúklinga.

### Umbrot

Avanafíl úthreinsast aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (aðalleið) og CYP2C9 (minni háttar leið) ísóensíma í lifrarfrýmisögnum. Plasmáþéttni aðalumbrotsefnanna í blóðrásinni, M4 og M16, er um það bil 23% og 29%, talið upp í sömu röð, af plasmáþéttni óbreytta efnasambandsins. Sértekni M4 umbrotsefnisins m.t.t. fosfódíesterasa er svipuð og avanafíls og er styrkur hömlunar þess á PDE5 *in vitro* 18% af styrk avanafíls. Því er um það bil 4% af lyfjafræðilegri heildarvirkni vegna M4. M16 umbrotsefnið hafði ekki verkun á PDE5.

### Brotthvarf

Umbrot avanafíls hjá mönnum eru mikil. Eftir inntöku útskilst avanafíl aðallega í formi umbrotsefna í hægðum (um það bil 63% af gefnum skammti) og í minni mæli í þvagi (um það bil 21% af gefnum skammti).

### Aðrir sérstakir hópar

#### *Eldri menn*

Hjá eldri sjúklingum (65 ára og eldri) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg við það sem gerist hjá yngri sjúklingum (18-45 ára). Hins vegar eru upplýsingar um einstaklinga eldri en 70 ára takmarkaðar.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/mín.) og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/mín.) voru lyfjahlvörð eftir stakan 200 mg skammt af avanafíli óbreytt. Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru á blóðskilun.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi þegar gefinn var stakur 200 mg skammtur af avanafíli.

Útsetning fyrir lyfinu 4 klukkustundum eftir inntöku var minni hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, af 200 mg skammti af avanafíli. Hámarksþéttni og hámarksútsetning var svipuð og sást hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eftir virkan 100 mg skammt af avanafíli.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum dró úr frjósemi sem og hreyfigetu sæðisfrumna, breyting varð á tíðahring og hundraðshlutfall óeðlilegra sæðisfrumna jókst þegar gefin voru 1.000 mg/kg/sólarhring, skammtur sem einnig hafði eiturverkanir á foreldra, þ.e. kven- og karlrottur sem fengu meðferð. Engin áhrif á frjósemi eða breytur varðandi sæðisfrumur komu fram þegar gefnir voru skammtar sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (hjá karlrottum sem er 9-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum samkvæmt AUC óbundins lyfs eftir gjöf 200 mg skammts). Engar meðferðartengdar breytingar á eistum komu fram, hvorki hjá músum né rottum sem fengu skammta sem voru allt að 600 mg eða 1.000 mg/kg/sólarhring í 2 ár, og engar breytingar á eistum hjá hundum sem fengu avanafíl í 9 mánuði með útsetningu fyrir lyfinu sem var 110-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá ungafullum rottum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða fóstur af skömmtum sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (um það bil 15-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$  hjá 60 kg einstaklingi). Þegar gefnir voru skammtar sem höfðu eiturverkanir á móður, 1.000 mg/kg/sólarhring (um það bil 49-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), minnkaði fósturþyngd án vísbindinga um vansköpunaráhrif. Hjá ungafullum kaninum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða eiturverkana á fóstur af skömmtum sem voru allt að 240 mg/kg/sólarhring (um það bil 23-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Í rannsókninni á kaninum komu eiturverkanir á móður fram af 240 mg/kg/sólarhring.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var viðvarandi minnkun á líkamsþyngd unga af 300 mg/kg/sólarhring og stærri skömmtum (um það bil 15-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) og seinkun á kynþroska af 600 mg/kg/sólarhring (um það bil 29-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannitól  
Fúmarsýra  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Umbreyttur hýdroxýpropýlsellulósi  
Kalsíumkarbónat  
Magnesíumsterat  
Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

5 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/álþynnur í öskjum með 2, 4, 8 og 12 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/841/004-007

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Spedra 200 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af avanafíli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Fölgular, sporöskjulaga töflur, auðkenndar með „200“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum.

Til þess að verkun Spedra eigi sér stað þarf kynferðislega örvun.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

##### *Notkun hjá fullorðnum karlmönnum*

Ráðlagður skammtur er 100 mg sem taka skal um það bil 15 til 30 mínútum áður en kynlíf hefst (sjá kafla 5.1). Með tilliti til einstaklingsbundinnar verkunar og þols má auka skammtinn í hámarksskammt sem er 200 mg eða minnka skammtinn í 50 mg. Ráðlögð hámarkstíðni skammta er einu sinni á sólarhring. Kynferðisleg örvun er nauðsynleg til að fá fram svörun við meðferðinni.

#### Sérstakir hópar

##### *Eldri karlmenn (≥ 65 ára)*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá eldri sjúklingum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um eldri sjúklinga 70 ára og eldri.

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín.). Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $< 30$  ml/mín.) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  ml/mín., en  $< 80$  ml/mín.), sem tóku þátt í III. stigs rannsóknum, var verkun minni en hjá þeim sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Spedra er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3 og 5.2). Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) með minnsta virkum skammti og aðlaga skammtastærð að þoli.

### *Notkun hjá karlmönnum með sykursýki*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með sykursýki.

### *Börn*

Notkun Spedra við rístruflunum á ekki við hjá börnum.

### *Notkun hjá sjúklingum sem nota önnur lyf*

#### *Samhliða notkun CYP3A4 hemla*

Avanafíl má ekki nota samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. ketókónazóli, rítónavíri, atazanavíri, klarítrómýcíni, indínávíri, ítrakónazóli, nefazódóni, nelfínávíri, sakvínávíri og telítrómýcíni) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

Hjá sjúklingum á samhliða meðferð með miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum (þ.m.t. erytrómýcíni, amprenavíri, aprepítanti, diltíazemi, flúkónazóli, fosamprenavíri og verapamíli), skal ekki fara yfir ráðlagðan 100 mg hámarksskammt af avanafíli og skulu líða að minnsta kosti 48 klst. á milli skammta (sjá kafla 4.5).

### Lyfjagjöf

Til inntöku. Ef Spedra er tekið með mat gæti verkun þess hafist seinna en ef það er tekið á fastandi maga (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hvers konar lífræns nítrats eða lyfja sem eru köfnunarefnisoxíðgjafar (svo sem amýlnítrit) (sjá kafla 4.5).

Frábending er gegn samhliða gjöf fosfódíesterasa-hemla af tegund 5 (PDE5-hemla), þ.m.t. avanafíl, og gúanýlatsýklasa-örva svo sem riociguat, þar sem það getur hugsanlega leitt til lágþrýstings, með einkennum (sjá kafla 4.5).

Læknar ættu að íhuga þá hugsanlegu áhættu fyrir hjarta sem kynlíf getur haft í för með sér hjá sjúklingum sem eru með undirliggjandi sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi, áður en Spedra er ávísað.

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar hjá:

- sjúklingum sem hafa fengið hjartadrep, heilaslag eða lífshættulega hjartsláttaróreglu á síðastliðnum 6 mánuðum
- sjúklingum með of lágan blóðþrýsting í hvíld (blóðþrýstingur < 90/50 mmHg) eða of háan blóðþrýsting > 170/100 mmHg)
- sjúklingum með hvíkula hjartaöng, hjartaöng við samfarir, eða hjartabilun af flokki 2 eða meira samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association).

Sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C).

Sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Sjúklingum með sjóntap á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy [NAION]), án tillits til þess hvort kastið hafi verið í tengslum við fyrri útsetningu fyrir PDE5 hemli (sjá kafla 4.4).

Sjúklingum með þekkta arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu.

Sjúklingum sem taka öflugna CYP3A4 hemla (þ.m.t. ketókónazól, rítónavír, atazanavír, klarítrómýcín, indínavír, ítrakónazól, nefazódón, nelfínavír, sakvínavír og telítrómýcín) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Fara skal yfir sjúkrasögu og framkvæma lækni skoðun til greiningar á ristruflunum og athuga hvort um mögulegar undirliggjandi orsakir sé að ræða áður en lyfjameðferð er íhuguð.

##### Ástand hjarta- og æðakerfis

Áður en nokkur meðferð við ristruflunum er hafin ættu lækna að íhuga ástand hjarta- og æðakerfis sjúklinga sinna þar sem kynlíf felur í sér ákveðna áhættu fyrir hjarta- og æðakerfið (sjá kafla 4.3). Avanafíl hefur æðavíkkandi eiginleika sem leiða til vægrar og tímabundinnar lækunar á blóðþrýstingi (sjá kafla 4.5), og eykur með því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með hindrun á útlæði vinstri slegils, t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðar vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum, geta verið viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. PDE5 hemla.

##### Sístaða

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að leita sér læknishjálpar án tafar ef stinning getnaðarlíms stendur í 4 klukkustundir eða lengur (sístaða). Ef sístaða er ekki meðhöndluð án tafar, getur það leitt til vefjaskemmda í getnaðarlim og varanlegs getuleysis. Gæta skal varúðar við notkun avanafíls hjá sjúklingum sem hafa vanskapaðan getnaðarlim (svo sem vinkilbeygðan lim, bandvefshersli í getnaðarlim (e. cavernosal fibrosis), eða Peyronies-sjúkdóm) og hjá sjúklingum sem hafa sjúkdóma sem valda því að þeir eru útsettir fyrir sístöðu (svo sem sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði).

##### Sjóntruflanir

Greint hefur verið frá sjóntruflunum og tilvikum af framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu, í tengslum við inntöku annarra PDE5 hemla. Gefa skal sjúklingi leiðbeiningar þess efnis að ef um skyndileg áhrif á sjón er að ræða skuli hann hætta að taka Spedra og hafa samband við lækni án tafar, (sjá kafla 4.3).

##### Áhrif á blæðingar

*In vitro* rannsóknir á blóðflögum manna sýna að PDE5 hemlar hafa ekki eigin áhrif á samloðun blóðflagna, en við háa þéttni (yfir meðferðarþéttni), geta þeir aukið áhrif köfnunarefnisoxíðgjafans natríumnítróprússíðs sem dregur úr samloðun. Hjá mönnum virðast PDE5 hemlar ekki hafa áhrif á blæðingartíma, hvorki einir sér né í samsettri meðferð með acetylsalicylsýru.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar avanafíls hjá sjúklingum með blæðingasjúkdóma eða virk sár í meltingarvegi. Því skal ekki gefa slíkum sjúklingum avanafíl nema að loknu vandlegu mati á ávinnings-/áhættuhlutfalli.

##### Heyrnartap eða skyndilegt heyrnarleysi

Ráðleggja skal sjúklingum að hætta töku PDE5 hemla, þ.m.t. avanafíls, og hafa samband við lækni án tafar ef skyndilegt heyrnartap eða heyrnarleysi á sér stað. Greint hefur verið frá slíkum tilvikum, sem einnig getur fylgt eyrnasuð og sundl, á þeim tíma sem PDE5 hemlar hafa verið teknir inn. Ekki er mögulegt að segja til um hvort þessi tilvik eru í beinu samhengi við notkun PDE5 hemla eða við aðra þætti.

##### Samhliða notkun alfablokka

Samhliða notkun alfablokka og avanafíls getur leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum hjá sumum sjúklingum vegna samanlagðra æðavíkkandi áhrifa (sjá kafla 4.5). Hafa skal eftirfarandi atriði í huga:

- Sjúklingar skulu hafa náð stöðugleika á alfablokka meðferð áður en meðferð með Spedra er hafin. Sjúklingar sem eru með óstöðuga blóðrás á meðferð með alfablokka einum sér eru í aukinni hættu á að fá blóðþrýstingslækkun með einkennum við samhliða notkun avanafíls.
- Hjá þeim sjúklingum sem hafa náð stöðugleika á meðferð með alfablokka, skal hefja meðferð með minnsta skammti af avanafíli, 50 mg.
- Hjá þeim sjúklingum sem þegar taka ákjósanlegasta skammt af Spedra, skal hefja meðferð með alfablokka með minnsta skammti. Þegar avanafíl er notað gæti aukin blóðþrýstingslækkun fylgt því að auka skammta alfablokka smám saman.
- Aðrir þættir geta haft áhrif á öryggi samhliða notkunar avanafíls og alfablokka, þ. á m. minnkað blóðrúmmál og notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

#### Samhliða notkun CYP3A4 hemla

Avanafíl er ekki ætlað til notkunar ásamt öflugum CYP3A4 hemlum, svo sem ketókónazóli eða rítónavíri (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samhliða notkun annarra meðferða við ristruflunum

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með Spedra og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við ristruflunum. Upplýsa skal sjúklinga um að taka Spedra ekki í slíkum samsettum meðferðum.

#### Samhliða neysla áfengis

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum (sjá kafla 4.5). Greina skal sjúklingum frá því að samhliða notkun avanafíls og áfengis getur aukið líkurnar á lágum blóðþrýstingi, sundli og yfirliði. Læknar skulu einnig veita sjúklingum ráðleggingar um hvernig bregðast eigi við ef einkenni stöðubundins lágþrýstings koma fram.

#### Hópar sem ekki hafa verið rannsakaðir

Avanafíl hefur hvorki verið metið hjá sjúklingum með ristruflanir vegna mænuskaða eða annarra taugafræðilegra orsaka, né einstaklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Mögulegar milliverkanir avanafíls við önnur lyf

##### *Nítröt*

Sýnt hefur verið fram á að avanafíl eykur blóðþrýstingslækkandi verkun nítrata, samanborið við lyfleysu, hjá heilbrigðum einstaklingum. Talið er að það sé afleiðing af samanlögðum áhrifum nítrata og avanafíls á köfnunarefnisoxíð/cGMP ferlið. Því má ekki nota avanafíl hjá sjúklingum sem eru á meðferð með hvers konar lífrænum nítrötum eða köfnunarefnisoxíðgjöfum (svo sem amýlnítriti). Ef sjúklingur sem hefur tekið avanafíl á síðastliðnum 12 klukkustundum, þarf nauðsynlega á nítratgjöf að halda að mati læknis vegna lífshættulegs ástands, eru líkurnar á verulegu og mögulega hættulegu blóðþrýstingsfalli auknar. Í slíkum kringumstæðum skal samt einungis gefa nítröt undir nánú eftirliti læknis og með viðeigandi eftirliti með blóðrás (sjá kafla 4.3).

##### *Lyf sem lækka blóðþrýsting*

Þar sem avanafíl er æðavíkkandi lyf getur það lækkað blóðþrýsting. Ef Spedra er notað samhliða öðru lyfi sem lækkar blóðþrýsting geta samanlögð áhrif leitt til blóðþrýstingslækkunar með einkennum (t.d. sundli, yfirliðstilfinningu, yfirliði eða næryfirliði). Í klínískum III. stigs rannsóknum kom „of lágur blóðþrýstingur“ ekki fyrir, en einstök tilvik „sundls“ komu fyrir (sjá kafla 4.8). Í klínískum III. stigs rannsóknum átti „yfirlið“ sér stað í einu tilviki þegar um lyfleysu var að ræða og einu tilviki þegar um 100 mg af avanafíli var að ræða.

Sjúklingar með hindrun á útblæði vinstri slegils, (t.d. ósæðarþrengsli og þrengsli neðan ósæðarloku vegna ofvaxtar af óþekktum orsökum) og sjúklingar með mjög skerta stjórn á blóðþrýstingi geta verið sérstaklega viðkvæmir fyrir verkun æðavíkkandi lyfja, þ.m.t. avanafíls.

### *Alfablokkar*

Milliverkanir við doxazósín og tamsúlósín m.t.t. verkunar á blóðrás voru rannsakaðar hjá heilbrigðum einstaklingum í tveggja tímabila víxlunarrannsókn. Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á doxazósín meðferð var hámarks-lækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 2,5 mmHg í uppréttri stöðu og 6,0 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 7 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem höfðu náð jafnvægi á tamsúlósín meðferð var hámarks-lækkun á slagbilsblóðþrýstingi, eftir frádrátt lyfleysu, að meðaltali 3,6 mmHg í uppréttri stöðu og 3,1 mmHg í liggjandi stöðu. Alls 5 af 24 einstaklingum höfðu blóðþrýstingsgildi eða lækkun frá upphafsgildi sem var mögulega klínískt mikilvæg, eftir inntöku avanafíls (sjá kafla 4.4). Engar tilkynningar voru um yfirlið eða aðrar alvarlegar aukaverkanir í tengslum við lækkun blóðþrýstings, í hvorugum hópnum.

### *Blóðþrýstingslækkandi lyf önnur en alfablokkar*

Gerð var klínísk rannsókn til þess að meta áhrif avanafíls til aukningar á blóðþrýstingslækkandi áhrifum valinna blóðþrýstingslækkandi lyfja (amlódípíns og enalapríls). Niðurstöður sýndu að hámarksblóðþrýstingslækkun í liggjandi stöðu var að meðaltali 2/3 mmHg, samanborið við lyfleysu, af enalapríli og 1/-1 mmHg af amlódípíni þegar avanafíl var gefið samhliða. Tölfræðilega marktækur munur var á hámarks-lækkun frá upphafsgildi á blóðþrýstingi í þanbili í liggjandi stöðu af enalapríli og avanafíli eingöngu, en upphafsgildi var náð aftur 4 klukkustundum eftir avanafíl skammtinn. Í báðum hópnum varð blóðþrýstingslækkun án einkenna hjá einum einstaklingi og gekk blóðþrýstingslækkunin til baka innan 1 klukkustundar frá því að hún hófst. Avanafíl hafði engin áhrif á lyfjahvörf amlódípíns, en amlódípín jók hámarksútsetningu fyrir avanafíli um 28% og heildarútsetningu fyrir því um 60%.

### *Áfengi*

Neysla áfengis samhliða notkun avanafíls getur aukið möguleika á blóðþrýstingslækkun með einkennum. Í þriggja leiða víxlunarrannsókn á stökum skammti, sem gerð var hjá heilbrigðum einstaklingum, var hámarks-lækkun blóðþrýstings í þanbili að meðaltali marktækt meiri eftir að avanafíl var notað samhliða áfengi en þegar það var notað eitt sér (3,2 mmHg) eða áfengi eitt sér (5,0 mmHg) (sjá kafla 4.4).

### *Aðrar meðferðir við rístruflunum*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öryggi og verkun samsettrar meðferðar með avanafíli og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum (sjá kafla 4.4).

### Verkun annarra efna á avanafíl

Avanafíl er hvarfefni og umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4. Rannsóknir hafa sýnt að lyf sem hamla CYP3A4 geta aukið útsetningu fyrir avanafíli (sjá kafla 4.2).

### *CYP3A4 hemlar*

Ketókónazól (400 mg á sólarhring), sértækur og mjög öflugur CYP3A4 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls 3-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) 14-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Rítónavír (600 mg tvisvar á sólarhring), mjög öflugur CYP3A4 hemill, sem er einnig CYP2C9 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 50 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 13-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 9 klukkustundir. Búast má við að aðrir öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. ítrakónazól, vorikónazól, klaritrómýcín, nefazódón, sakvínavír, nelfínavír, indínavír, atazanavír og telitrómýcín) hafi svipuð áhrif. Því má ekki nota avanafíl samhliða öflugum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytrómýcín (500 mg tvisvar á sólarhring), miðlungsöflugur CYP3A4 hemill, jók hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls um það bil 2-falt eftir stakan 200 mg skammt og útsetningu fyrir avanafíli (AUC) um það bil 3-falt og lengdi helmingunartíma avanafíls í um það bil 8 klukkustundir. Búast má við að aðrir miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar (t.d. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl) hafi svipuð áhrif. Því er ráðlagður hámarksskammtur af avanafíli 100 mg einu sinni á



48 klukkustunda fresti og ekki oftár, hjá sjúklingum sem taka miðlungsöfluga CYP3A4 hemla samhliða (sjá kafla 4.2).

Þó að sértækar milliverkanir hafi ekki verið rannsakaðar er líklegt að aðrir CYP3A4 hemlar, þ.m.t. greipaldinsafi, myndu auka útsetningu fyrir avanafíli. Ráðleggja skal sjúklingum að drekka ekki greipaldinsafa í sólarhring áður en þeir taka avanafíl.

#### *CYP3A4 hvarfefni*

Við gjöf amlódíþíns (5 mg á sólarhring) jókst hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) avanafíls eftir stakan 200 mg skammt um u.þ.b. 28% og AUC um u.þ.b. 60%. Þessar breytingar á útsetningu fyrir lyfinu eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Stakur skammtur af avanafíli hafði engin áhrif á plasmáþéttni amlódíþíns.

Þó að sértækar milliverkanir milli avanafíls og rivaroxabans og apixabans (sem bæði eru CYP3A4 hvarfefni) hafi ekki verið rannsakaðar, er ekki búist við milliverkunum.

#### *Cýtókróm P450 hvatar*

Möguleg áhrif CYP hvata, sérstaklega CYP3A4 hvata (t.d. bósentans, karbamazepíns, efavírenz, fenóbarbitals og rífampicíns) á lyfjahvörf og verkun avanafíls hafa ekki verið metin. Ekki er mælt með samhliða notkun avanafíls og CYP hvata þar sem slík notkun gæti dregið úr verkun avanafíls.

#### Verkun avanafíls á önnur lyf

##### *Cýtókróm P450 hömlun*

Í rannsóknum á lifrarfrymisögnum *in vitro* með CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1 sýndi avanafíl hverfandi tilhneigingu þess til milliverkana við önnur lyf. Ennfremur var hömlun af völdum umbrotsefna avanafíls (M4, M16 og M27) á CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 í lágmarki. Með tilliti til þessara niðurstaðna er ekki búist við að avanafíl hafi marktæk áhrif á önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma.

Síðan niðurstöður *in vitro* rannsókna sýndu mögulegar milliverkanir avanafíls við CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, hafa nánari rannsóknir þar sem notað var ómeprazol, rósiglítazón og desipramín, ekki sýnt klínískt mikilvægar milliverkanir við CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Cýtókróm P450 hvatning*

Möguleg hvatning CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 af völdum avanafíls, metin í frumkomnum lifrarfrumum úr mönnum *in vitro*, sýndi enga tilhneigingu til milliverkana við klínískt mikilvæga þéttni.

##### *Flutningsprótein*

*In vitro* niðurstöður sýndu að avanafíl hefur væga tilhneigingu til að verka sem P-gp hvarfefni og P-gp hemill með dígoxín sem hvarfefni við þéttni sem er lægri en reiknuð þéttni í þörmunum. Tilhneiging avanafíls til að hafa áhrif á flutning annarra P-gp miðlaðra lyfja er ekki þekkt.

Á grundvelli *in vitro* gagna gæti avanafíl við klínískt mikilvæga þéttni verið hemill á BCRP. Við klínískt mikilvæga þéttni er avanafíl ekki hemill á OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 og BSEP.

Áhrif avanafíls á önnur flutningsprótein eru ekki þekkt.

##### *Riociguat*

Forklínískar rannsóknir sýndu samleggjandi altæk blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5-hemlar voru notaðir ásamt riociguat. Í klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að riociguat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5-hemla. Ekki voru neinar vísbendingar um jákvæð klínísk áhrif samhliða notkunar lyfjanna hjá rannsóknarhópnum. Frábending er gegn samhliða notkun riociguats og PDE5-hemla, þ.m.t. avanafíls (sjá kafla 4.3).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Spedra er ekki ætlað til notkunar fyrir konur.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu, eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun avanafíls meðan á brjóstgjöf stendur.

### Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Í klínískri rannsókn sem gerð var hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var dagleg gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Spedra hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem greint var frá sundli og breytingum á sjón í klínískum rannsóknum á avanafíli, ættu sjúklingar að ganga úr skugga um hvaða áhrif Spedra hefur á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi notkunar Spedra eru byggðar á 2.566 einstaklingum sem voru útsettir fyrir avanafíli meðan á klínískri þróun lyfsins stóð. Algengustu aukaverkanirnar sem skráðar voru í klínískum rannsóknum voru höfuðverkur, andlitsroði, stíflur í nefi og skútum og bakverkur. Aukaverkanir í heild og aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum á meðferð með avanafíli voru tíðari hjá einstaklingum með líkamsþyngdarstuðul (Body Mass Index (BMI)) < 25 (einstaklingum með eðlilegan líkamsþyngdarstuðul).

Í klínísku langtímarannsókninni lækkaði hundradshlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkanir eftir því sem útsetning stóð lengur.

### Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu eru aukaverkanir, sem fram komu í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, taldar upp samkvæmt MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Aukaverkun (MedDRA valorð)			
Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			Inflúensa Nefkoksþólga
Ónæmiskerfi			Árstíðabundið ofnæmi
Efnaskipti og næring			Þvagsýrugigt
Geðræn vandamál			Svefnleysi Ótímabær sáðlát Óviðeigandi geðblær

<b>Aukaverkun (MedDRA valörð)</b>			
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Algengar</b>	<b>Sjaldgæfar</b>	<b>Mjög sjaldgæfar</b>
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Sundl Svefnhöfgi Skútahöfuðverkur	Skynhreyfiofyrirni
<b>Augu</b>		Þokusýn	
<b>Hjarta</b>		Hjartsláttarónot	Hjartaöng Hraðtaktur
<b>Æðar</b>	Andlitsroði	Hitakóf	Hár blóðþrýstingur
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Nefstífla	Skútaskífla Mæði við áreynslu	Nefrennsli Teppa í efri öndunarvegi Blóðnasir
<b>Meltingarfæri</b>		Meltingartruflanir Ógleði Uppköst Magaóþægindi	Munnþurrkur Magabólga Verkur í neðri hluta kviðar Niðurgangur
<b>Húð og undirhúð</b>			Útbrot
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>		Bakverkur Vöðvastífleiki	Verkur í síðu Vöðvaverkir Vöðvakippir
<b>Nýru og þvaggfæri</b>			Óeðlilega tíð þvagliát
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			Truflun á starfsemi getnaðarlíms Sjálfkrafa ris getnaðarlíms Kláði á kynfærum
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Preyta	Þróttleysi Brjóstverkur Inflúensulík einkenni Bjúgur á útlimum
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>		Hækkun lifrarensíma Óeðlilegt hjartalínurit Aukin hjartsláttartíðni	Hækkaður blóðþrýstingur Blóð í þvagi Hjartamurr Hækkun sértæks mótefnavaka fyrir blöðruhálskirtil (PSA) Þyngdaraukning Hækkun bilirúbíns í blóði Hækkun kreatíníns í blóði Hækkun líkamshita

#### Lýsing á völdum aukaverkunum sem komið hafa fram af öðrum PDE5 hemlum

Greint hefur verið frá framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy [NAION]) og skyndilegu heyrnartapi í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá sístöðu í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum. Engin tilvik voru tilkynnt meðan á klínískum rannsóknum á avanafli stóð.

Greint hefur verið frá blóði í þvagi, blóði í sæði og blæðingu frá getnaðarlim í fáum tilvikum í rannsóknum eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum á öðrum PDE5 hemlum.

Eftir markaðssetningu annarra PDE5 hemla hefur verið greint frá lágum blóðþrýstingi, en í klínískum rannsóknum á avanafli hefur verið greint frá sundli sem er algengt einkenni lágs blóðþrýstings (sjá kafla 4.5).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stakir skammtar af avanafli allt að 800 mg hafa verið gefnir heilbrigðum einstaklingum og endurteknir daglegir skammtar allt að 300 mg hafa verið gefnir sjúklingum. Aukaverkanir voru svipaðar og þær sem sjást við minni skammta en tíðni þeirra var aukin sem og alvarleiki.

Ef um ofskömmun er að ræða skal veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir því sem þörf er á. Ekki er gert ráð fyrir að skilun flýti úthreinsun þar sem avanafíl er að mestum hluta bundið plasmapróteinum og útskilst ekki með þvagi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við ristruflunum.  
ATC-flokkur: G04BE10.

#### Verkunarháttur

Avanafíl er mjög sértækur og öflugur afturkræfur hemill á cGMP (cyclic guanosine monophosphate) sérhæfðan fosfódíesterasa af tegund 5. Þegar kynferðisleg örvun veldur staðbundinni losun köfnunarefnisoxíðs, veldur hömlun avanafíls á PDE5 hækkaðri þéttni cGMP í risvef (corpus cavernosum) getnaðarlimsins. Það leiðir til slökunar slétttra vöðva og aukins blóðflæðis í vefi í getnaðarlimnum og þar með risi hans. Avanafíl hefur enga verkun ef ekki er um kynferðislega örvun að ræða.

#### Lyfhrif

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að avanafíl er mjög sértækt fyrir PDE5. Verkun þess er öflugri á PDE5 en á aðra þekkta fósfódíesterasa (> 100-falt meiri en á PDE6; > 1.000-falt meiri en á PDE4, PDE8 og PDE10; > 5.000-falt meiri en á PDE2 og PDE7; > 10.000-falt meiri en á PDE1, PDE3, PDE9, og PDE11). Avanafíl er > 100-falt öflugri hemill á PDE5 en PDE6 sem er í sjónu og er mikilvægt fyrir skynjun ljóss (e. phototransduction). Verkunin á PDE5 er 20.000-falt sértækari en á PDE3, ensím sem er í hjarta og blóðæðum, en það er mikilvægt vegna þess að PDE3 tekur þátt í stjórnun á samdrætti hjartans.

Í rúmtaksritarannsókn á getnaðarlim (RigiScan), framkallaði 200 mg skammtur af avanafíli stinningu sem talin var nægileg til samfara (60% stinning samkvæmt RigiScan). Það gerðist svo fljótt sem 20 mínútum eftir inntöku hjá sumum karlmönnum og svörun þessara einstaklinga við avanafíli var á heildina litið tölfræðilega marktæk samanborið við lyfleysu á 20-40 mínútna tímabilinu.

## Verkun og öryggi

Í klínískum rannsóknum var verkun avanafíls á getu karlmannna með rístruflanir til að ná og viðhalda risi sem nægði til fullnægjandi kynlífs, metin. Avanafíll var metið í 4 slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í allt að 3 mánuði og gerðar voru á samhliða hópum almennra einstaklinga með rístruflanir, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða tegund 2 og rístruflanir, og hjá sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft. Í fjórðu rannsókninni var verkun af tveimur mismunandi skammtastærðum avanafíls (100 og 200 mg) metin með tilliti til hlutfalls heppnaðra tilrauna til samfara hjá hverjum einstaklingi. Alls fengu 1.774 sjúklingar avanafíll sem var tekið í 50 mg (ein rannsókn), 100 mg eða 200 mg (fjórar rannsóknir) skömmtum, talið upp í sömu röð, eftir því sem þörf var á. Sjúklingar fengu leiðbeiningar um að taka 1 skammt af rannsóknarlyfinu um það bil 30 mínútum áður en ráðgert væri að hefja kynlíf (kynferðislega örvun). Í fjórðu rannsókninni voru sjúklingar hvattir til að reyna samfarir um 15 mínútum eftir inntöku avanafíls í 100 og 200 mg skömmtum, eftir því sem þörf var á, til að meta áhrif þess á stíningu.

Að auki var undirhópur sjúklinga tekinn inn í opna framhaldsrannsókn sem tók til 493 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 6 mánuði og 153 sjúklinga sem fengu avanafíll í að minnsta kosti 12 mánuði. Sjúklingarnir voru upphaflega settir á 100 mg af avanafíli og gátu hvenær sem er meðan á rannsókninni stóð óskað eftir að fá skammtinn af avanafíli hækkaðan í 200 mg eða lækkaðan í 50 mg, samkvæmt einstaklingsbundinni svörum þeirra við meðferðinni.

Í öllum rannsóknunum kom fram tölfræðilega marktækur árangur, með tilliti til allra aðalmæligilda verkunar, af öllum þremur skammtastærðum avanafíls samanborið við lyfleysu. Þessi munur hélst við langtímameðferð (sjá einnig rannsóknir á einstaklingum með rístruflanir, sykursjúkum með rístruflanir og sjúklingum með rístruflanir eftir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna er hlíft).

Hjá einstaklingum með rístruflanir var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 47%, 58% og 59% með 50 mg, 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 28% með lyfleysu.

Hjá karlmönnum með sykursýki annað hvort af tegund 1 eða tegund 2 var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 34% og 40% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 21% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Hjá karlmönnum sem höfðu gengist undir róttækt brott nám blöðruhálskirtils þar sem taugum beggja vegna var hlíft var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara að meðaltali um það bil 23% og 26% hjá hópnum sem fengu 100 mg og 200 mg af avanafíli, talið upp í sömu röð, samanborið við um það bil 9% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í rannsókn á sambandi skömmtunartíma og verkunar avanafíls kom tölfræðilega marktækur árangur fram í helstu verkunarbreytu (meðalhluftalli heppnaðrar svörunar hjá hverjum einstaklingi miðað við tíma frá skömmtun, metið eftir spurningalista um hæfileika til að viðhalda risi (Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) samanborið við lyfleysu. Hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna var 24,71% hjá hópnum sem fékk 100 mg skammtinn og 28,18 hjá þeim sem fékk 200 mg skammtinn u.þ.b. 15 mínútum eftir skömmtun, samanborið við 13,78% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Í öllum grunnrannsóknunum á avanafíli var hundraðshlutfall heppnaðra tilrauna til samfara marktækt hærra af öllum skömmtum af avanafíli samanborið við lyfleysu, á öllum tímabilum eftir inntöku skammtsins sem skoðuð voru.

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Spedra hjá öllum undirhópum barna við rístruflunum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Avanafíl frásogast hratt eftir inntöku, með miðgildi tíma fram að hámarksþéttni ( $T_{max}$ ) 30 til 45 mínútur. Lyfjahvörfin eru skammtaháð á ráðlögðu skammtabili. Brotthvarf avanafíls verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur (aðallega fyrir tilstilli CYP3A4). Samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ketókónazóls og rítónavírs) tengist aukinni útsetningu fyrir avanafíli í plasma (sjá kafla 4.5). Endanlegur helmingunartími avanafíls er um það bil 6-17 klukkustundir.

### Frásog

Avanafíl frásogast hratt. Hámarksþéttni í plasma næst innan 0,5 til 0,75 klukkustunda eftir inntöku á fastandi maga. Þegar avanafíl er tekið með fituríkri máltíð dregur úr frásogshraðanum og er seinkun  $T_{max}$  að meðaltali 1,25 klukkustundir og lækkun á hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) að meðaltali 39% (200 mg). Engin áhrif voru á útsetningu fyrir lyfinu (AUC). Þær litlu breytingar sem urðu á  $C_{max}$  avanafíls eru taldar hafa litla klínísku þýðingu.

### Dreifing

Um það bil 99% avanafíls er bundið plasmapróteinum. Próteinbinding er óháð heildarstyrk virka efnisins, aldri, nýrnastarfsemi og lifrarstarfsemi. Avanafíl safnaðist ekki upp í plasma þegar gefnir voru 200 mg skammtar tvisvar á sólarhring í 7 daga. Samkvæmt mælingum á avanafíli í sæði heilbrigðra sjálfboðaliða 45-90 mínútum eftir inntöku, kemur innan við 0,0002% af skammtinum fram í sæði sjúklinga.

### Umbrot

Avanafíl úthreinsast aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 (aðalleið) og CYP2C9 (minni háttar leið) ísóensíma í lifrarfrymisögnum. Plasmáþéttni aðalumbrotsefnanna í blóðrásinni, M4 og M16, er um það bil 23% og 29%, talið upp í sömu röð, af plasmáþéttni óbreytta efnasambandsins. Sértekni M4 umbrotsefnisins m.t.t. fosfódíesterasa er svipuð og avanafíls og er styrkur hömlunar þess á PDE5 *in vitro* 18% af styrk avanafíls. Því er um það bil 4% af lyfjafræðilegri heildarvirkni vegna M4. M16 umbrotsefnið hafði ekki verkun á PDE5.

### Brotthvarf

Umbrot avanafíls hjá mönnum eru mikil. Eftir inntöku útskilst avanafíl aðallega í formi umbrotsefna í hægðum (um það bil 63% af gefnum skammti) og í minni mæli í þvagi (um það bil 21% af gefnum skammti).

### Aðrir sérstakir hópar

#### *Eldri menn*

Hjá eldri sjúklingum (65 ára og eldri) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg við það sem gerist hjá yngri sjúklingum (18-45 ára). Hins vegar eru upplýsingar um einstaklinga eldri en 70 ára takmarkaðar.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/mín.) og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/mín.) voru lyfjahvörf eftir stakan 200 mg skammt af avanafíli óbreytt. Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem eru á blóðskilun.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) var útsetning fyrir lyfinu sambærileg og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi þegar gefinn var stakur 200 mg skammtur af avanafíli.

Útsetning fyrir lyfinu 4 klukkustundum eftir inntöku var minni hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, af 200 mg skammti af avanafíli. Hámarksþéttni og hámarksútsetning var svipuð og sást hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eftir virkan 100 mg skammt af avanafíli.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum dró úr frjósemi sem og hreyfigetu sæðisfrumna, breyting varð á tíðahring og hundraðshlutfall óeðlilegra sæðisfrumna jókst þegar gefin voru 1.000 mg/kg/sólarhring, skammtur sem einnig hafði eiturverkanir á foreldra, þ.e. kven- og karlrottur sem fengu meðferð. Engin áhrif á frjósemi eða breytur varðandi sæðisfrumur komu fram þegar gefnir voru skammtar sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (hjá karlrottum sem er 9-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum samkvæmt AUC óbundins lyfs eftir gjöf 200 mg skammts). Engar meðferðartengdar breytingar á eistum komu fram, hvorki hjá músum né rottum sem fengu skammta sem voru allt að 600 mg eða 1.000 mg/kg/sólarhring í 2 ár, og engar breytingar á eistum hjá hundum sem fengu avanafíl í 9 mánuði með útsetningu fyrir lyfinu sem var 110-föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Hjá ungafullum rottum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða fóstur af skömmtum sem voru allt að 300 mg/kg/sólarhring (um það bil 15-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$  hjá 60 kg einstaklingi). Þegar gefnir voru skammtar sem höfðu eiturverkanir á móður, 1.000 mg/kg/sólarhring (um það bil 49-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), minnkaði fósturþyngd án vísbindinga um vansköpunaráhrif. Hjá ungafullum kanínum kom ekkert fram sem benti til vansköpunaráhrifa, eiturverkana á fósturvísu eða eiturverkana á fóstur af skömmtum sem voru allt að 240 mg/kg/sólarhring (um það bil 23-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Í rannsókninni á kanínum komu eiturverkanir á móður fram af 240 mg/kg/sólarhring.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum var viðvarandi minnkun á líkamsþyngd unga af 300 mg/kg/sólarhring og stærri skömmtum (um það bil 15-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) og seinkun á kynþroska af 600 mg/kg/sólarhring (um það bil 29-földum ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn miðað við  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Mannitól  
Fúmarsýra  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Umbreyttur hýdroxýpropýlsellulósi  
Kalsíumkarbónat  
Magnesíumsterat  
Gult járnnoxíð (E172)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

5 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PCTFE/álþynnur í öskjum með 2, 4, 8 og 12 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/13/841/008-011

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. júní 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.



## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan sex mánaða frá útgáfu markaðsleyfis. Eftir það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 50 mg töflur  
avanafíl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 50 mg af avanafíli.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

4 töflur  
8 töflur  
12 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MED ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Spedra 50 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 50 mg töflur  
avanafíl

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 100 mg töflur  
avanafíl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 100 mg af avanafíli.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

2 töflur  
4 töflur  
8 töflur  
12 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Spedra 100 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 100 mg töflur  
avanafíl

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 200 mg töflur  
avanafíl

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 200 mg af avanafíli.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

4 töflur  
8 töflur  
12 töflur  
2 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Spedra 200 mg

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Spedra 200 mg töflur  
avanafíl

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Spedra 50 mg töflur

Avanafíl

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Spedra
3. Hvernig nota á Spedra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spedra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað**

Spedra inniheldur virka efnið avanafíl. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast fosfódíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5). Spedra er til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum sem eiga við rístruflanir að stríða (sem einnig er nefnt getuleysi). Það er þegar stinning og ris getnaðarlíms næst ekki eða helst ekki nægilega lengi til að stunda kynlíf.

Spedra verkar með því að slaka á æðum í getnaðarlímnum. Það eykur blóðflæði til getnaðarlímsins sem hjálpar til við að halda stinningu og risi hans þegar um kynferðislega örvun er að ræða. Spedra læknar ekki ástand þitt.

Mikilvægt er að átta sig á því að Spedra verkar aðeins ef um kynferðislega örvun er að ræða. Nota þarf forleik til undirbúnings fyrir samfarir – rétt eins og þú myndir gera ef þú værir ekki að taka lyfið til að hjálpa þér.

Lyfið hjálpar þér ekki ef þú hefur ekki rístruflanir. Lyfið er ekki fyrir konur.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Spedra**

**Ekki má nota Spedra:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir avanafíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert að taka „nítat“ lyf við brjóstverkjum (hjartaöng), svo sem amýlníttrit eða glýcerylþríníttrat. Spedra getur aukið verkun slíkra lyfja og lækkað blóðþrýstinginn verulega

- ef þú tekur lyf við HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír
- ef þú tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritrómýcín eða telitrómýcín
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú hefur fengið heillaslag eða hjartaáfall á síðastliðnum 6 mánuðum
- 
- ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum
- ef þú ert með brjóstverk (hjartaöng) eða færð brjóstverk við samfarir
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- ef þú hefur misst sjón á öðru auga vegna ófullnægjandi blóðflæðis til augans vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic ischemic optic neuropathy [NAION])
- ef ákveðnir alvarlegir augnsjúkdómar eru í ættinni (svo sem sjónufreknur (retinitis pigmentosa))
- Ef þú tekur riociguat. Riociguat er lyf sem er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting og langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks (háþrýsting í lungum af völdum blóðtappa). Sýnt hefur verið fram á að PDE5-hemlar auka blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa lyfs. Láttu lækinn vita ef þú tekur riociguat eða ef þú ert ekki viss.

Ekki taka Spedra ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Spedra.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Spedra er notað:

- ef þú ert með einkenni frá hjarta. Það getur verið áhætta fyrir þig að hafa samfarir
- ef þú átt við sístöðu að stríða, en það er viðvarandi ris getnaðarlíms sem stendur í 4 klukkustundir eða lengur. Það getur gerst hjá karlmönnum með sjúkdóma eins og sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði
- ef þú ert með óeðlilegan getnaðarlim vegna líkamsbyggingar (t.d. vinkilbeygðan lim, Peyronies sjúkdóm eða bandvefshersli í getnaðarlim)
- ef þú ert með einhvern blæðingasjúkdóm eða virkt sár í meltingarvegi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækinn eða lyfjafræðing.

### Breytingar á sjón eða heyrn

Sumir karlmenn sem taka lyf eins og Spedra hafa fengið sjóntruflanir eða heyrnarskerðingu – sjá nánari upplýsingar undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4. Ekki er ljóst hvort slíkar breytingar standa í beinu sambandi við Spedra, aðra sjúkdóma sem hugsanlega eru til staðar, eða samsetningu ýmissa þátta.

### **Börn og unglingar**

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að taka Spedra.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Spedra**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Spedra getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Spedra.

Einkum og sér í lagi áttu að láta lækinn vita og ekki taka Spedra ef þú tekur „nítat“ lyf við brjóstverk (hjartaöng) svo sem amýlnítit eða glýcerylþrínítat. Sýnt hefur verið fram á að Spedra eykur áhrif þessara lyfja og lækkar blóðþrýsting verulega. Taktu heldur ekki Spedra ef þú tekur lyf við



HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír eða ef þú tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritromýcín eða telitromýcín (sjá í byrjun kafla 2 undir „Ekki má nota Spedra“).

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- svokallaða alfablokka – vegna blöðruhálskirtilsstækkunar eða til að lækka háan blóðþrýsting
- lyf við óreglulegum hjartslætti („hjartsláttaróreglu“) svo sem kínidín, prókaínamíð, amíóðarón eða sótalól
- sýklalyf svo sem erýtrómýcín
- fenóbarbítal eða prímíðón – við flogaveiki
- karbamazepín – við flogaveiki, við skapsveiflum eða við ákveðnum tegundum af verkjum
- önnur lyf sem geta dregið úr umbrotum Spedra í líkamanum (væga CYP3A4 hemla), þ.m.t. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl
- riociquat.

Ekki nota Spedra ásamt annarri meðferð við rístruflunum svo sem sildenafilí, tadalafíli eða vardenafíli.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækninn eða lyfjafræðing.

## Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Endurtekin gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

## Notkun Spedra með drykk eða áfengi

Greipaldinsafi getur aukið útsetningu fyrir lyfinu og skal forðast drykkju hans í 24 klukkustundir áður en Spedra er notað.

Neysla áfengis samhliða notkun Spedra getur aukið hjartsláttartíðni og lækkað blóðþrýsting. Þig gæti sundlað (sérstaklega þegar þú stendur uppréttur), þú gætir fengið höfuðverk eða hjartsláttarónot. Neysla áfengis getur einnig dregið úr getu til að ná risi getnaðarlíms.

## Akstur og notkun véla

Spedra getur valdið sundli eða haft áhrif á sjón. Ef það gerist áttu ekki að aka, hjóla, eða nota verkfæri eða vélar.

## 3. Hvernig nota á Spedra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 100 mg tafla, eftir þörfum. Þú mátt ekki taka Spedra oftar en einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að þú hafir fengið skammtinn eina 200 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg skammturinn hafi verið of veikur fyrir þig, eða skammtinn eina 50 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg taflan hafi verið of sterk fyrir þig. Einnig getur verið þörf á aðlögun skammta ef Spedra er notað samhliða ákveðnum öðrum lyfjum. Ef þú tekur lyf svo sem erýtrómýcín, amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír eða verapamíl (miðlungsöfluga CYP3A4

hemla) er ráðlagður skammtur af Spedra 100 mg tafla, og líða eiga að minnsta kosti 2 sólarhringar á milli skammta.

Þú ættir að taka Spedra um það bil 30 mínútum fyrir samfarir. Mundu að Spedra hjálpar þér aðeins að ná risi getnaðarlíms ef þú færð kynferðislega örvun.

Spedra má taka með eða án matar, en ef það er tekið með mat getur liðið lengri tími þar til verkun hefst.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Spedra en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of mikið af Spedra, ættir þú að láta lækinn vita af því án tafar. Þú gætir fengið meiri aukaverkanir en venjulega og þær gætu verið verri.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Spedra.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

##### **Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráða lækni meðferð:**

- Risi getnaðarlíms sem gengur ekki til baka („sístöðu“). Ef þú færð ris sem stendur lengur en 4 klukkustundir verður þú að fá meðferð eins fljótt og hægt er, annars getur það valdið varanlegum skaða á getnaðarlimnum (þ.m.t. að geta ekki náð risi)
- þokusýn
- skyndilegu sjóntapi eða blindu á öðru eða báðum augum
- skyndilegu heyrnartapi eða heyrnarleysi (stundum gæti þig einnig sundlað eða þú haft suð fyrir eyrum).

Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

##### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

##### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- höfuðverkur
- andlitsroði
- nefstífla

##### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- svimatilfinning
- syfja eða mikil þreyta
- skútastífla
- bakverkur
- hitakóf
- mæði við áreynslu
- breytingar á hjartslætti sem sjást á hjartalínuriti
- aukin hjartsláttartíðni
- hjartsláttarónot
- meltingartruflanir, ógleði eða uppköst
- þokusýn
- hækkun á gildum lifrarensíma.

## Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- influensa
- influensulík einkenni
- nefstífla eða nefrennsli
- frjókornaofnæmi
- stífla í nefi, skútum eða efri hluta öndunarvegjar sem ber loft til lungnanna
- þvagsýrugigt
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- ótímabær sáðlát
- undarleg líðan
- eirðarleysi
- brjóstverkur
- alvarlegur brjóstverkur
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- munnþurrkur
- magaverkur eða brjóstsviði
- verkur eða óþægindi í neðri hluta kviðar
- niðurgangur
- útbrot
- verkur í mjóbaki eða síðu
- vöðvaeymsli eða verkir
- vöðvakippir
- tíð þvaglát
- truflun á starfsemi getnaðarlíms
- sjálfkrafa ris getnaðarlíms án kynferðislegrar örvunar
- kláði á kynfærum
- stöðug máttleysis- eða þreytutilfinning
- þroti á fótum eða ökklum
- hækkaður blóðþrýstingur
- bleikt eða rautt þvag, blóð í þvagi
- óeðlilegt aukahljóð frá hjarta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsókn á „PSA“ frá blöðruhálskirtli
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á bilirúbíni, efnis sem myndast við eðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á kreatíníni, efnis sem útskilst í þvagi og segir til um nýrnastarfsemi
- þyngdaraukning
- hiti
- blóðnasir.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Spedra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þýnnumni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Spedra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er avanafíl. Hver tafla inniheldur 50 mg af avanafíli.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, fúmarsýra, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, kalsíumkarbónat, magnesíumsterat og gult járnóxíð (E172).

### Lýsing á útliti Spedra og pakkningastærðir

Spedra er fölgul sporöskjulaga tafla, auðkennd með „50“ á annarri hliðinni. Töflurnar eru afgreiddar í þýnnapakkningum sem innihalda 4, 8, eða 12 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi: Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Þýskaland

eða

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf:+46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Berlin-Chemie 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

**Κύπρος**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Spedra 100 mg töflur

Avanafíl

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Spedra
3. Hvernig nota á Spedra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spedra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað**

Spedra inniheldur virka efnið avanafíl. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast fosfódíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5). Spedra er til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum sem eiga við rístruflanir að stríða (sem einnig er nefnt getuleysi). Það er þegar stinning og ris getnaðarlíms næst ekki eða helst ekki nægilega lengi til að stunda kynlíf.

Spedra verkar með því að slaka á æðum í getnaðarlímnum. Það eykur blóðflæði til getnaðarlímsins sem hjálpar til við að halda stinningu og risi hans þegar um kynferðislega örvun er að ræða. Spedra læknar ekki ástand þitt.

Mikilvægt er að átta sig á því að Spedra verkar aðeins ef um kynferðislega örvun er að ræða. Nota þarf forleik til undirbúnings fyrir samfarir – rétt eins og þú myndir gera ef þú værir ekki að taka lyfið til að hjálpa þér.

Lyfið hjálpar þér ekki ef þú hefur ekki rístruflanir. Lyfið er ekki fyrir konur.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Spedra**

**Ekki má nota Spedra:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir avanafíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert að taka „nítat“ lyf við brjóstverkjum (hjartaöng), svo sem amýlníttrit eða glýcerylþríníttrat. Spedra getur aukið verkun slíkra lyfja og lækkað blóðþrýstinginn verulega

- ef þú tekur lyf við HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír
- ef þú tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritrómýcín eða telitrómýcín
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú hefur fengið heillaslag eða hjartaáfall á síðastliðnum 6 mánuðum
- 
- ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum
- ef þú ert með brjóstverk (hjartaöng) eða færð brjóstverk við samfarir
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- ef þú hefur misst sjón á öðru auga vegna ófullnægjandi blóðflæðis til augans vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic ischemic optic neuropathy [NAION])
- ef ákveðnir alvarlegir augnsjúkdómar eru í ættinni (svo sem sjónufreknur (retinitis pigmentosa))
- Ef þú tekur riociguat. Riociguat er lyf sem er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting og langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks (háþrýsting í lungum af völdum blóðtappa). Sýnt hefur verið fram á að PDE5-hemlar auka blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa lyfs. Láttu lækinn vita ef þú tekur riociguat eða ef þú ert ekki viss.

Ekki taka Spedra ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Spedra.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Spedra er notað:

- ef þú ert með einkenni frá hjarta. Það getur verið áhætta fyrir þig að hafa samfarir
- ef þú átt við sístöðu að stríða, en það er viðvarandi ris getnaðarlíms sem stendur í 4 klukkustundir eða lengur. Það getur gerst hjá karlmönnum með sjúkdóma eins og sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði
- ef þú ert með óeðlilegan getnaðarlim vegna líkamsbyggingar (t.d. vinkilbeygðan lim, Peyronies sjúkdóm eða bandvefshersli í getnaðarlim)
- ef þú ert með einhvern blæðingasjúkdóm eða virkt sár í meltingarvegi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækinn eða lyfjafræðing.

### Breytingar á sjón eða heyrn

Sumir karlmenn sem taka lyf eins og Spedra hafa fengið sjóntruflanir eða heyrnarskerðingu – sjá nánari upplýsingar undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4. Ekki er ljóst hvort slíkar breytingar standa í beinu sambandi við Spedra, aðra sjúkdóma sem hugsanlega eru til staðar, eða samsetningu ýmissa þátta.

### Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að taka Spedra.

### Notkun annarra lyfja samhliða Spedra

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Spedra getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Spedra.

Einkum og sér í lagi áttu að láta lækinn vita og ekki taka Spedra ef þú tekur „nítat“ lyf við brjóstverk (hjartaöng) svo sem amýlnítit eða glýcerylþrínítat. Sýnt hefur verið fram á að Spedra eykur áhrif þessara lyfja og lækkar blóðþrýsting verulega. Taktu heldur ekki Spedra ef þú tekur lyf við



HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír eða ef þú tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritrómýcín eða telitrómýcín (sjá í byrjun kafla 2 undir „Ekki má nota Spedra“).

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- svokallaða alfablokka – vegna blöðruhálskirtilsstækkunar eða til að lækka háan blóðþrýsting
- lyf við óreglulegum hjartslætti („hjartsláttaróreglu“) svo sem kínidín, prókaínamíð, amíóðarón eða sótalól
- sýklalyf svo sem erýtrómýcín
- fenóbarbítal eða prímíðón – við flogaveiki
- karbamazepín – við flogaveiki, við skapsveiflum eða við ákveðnum tegundum af verkjum
- önnur lyf sem geta dregið úr umbrotum Spedra í líkamanum (væga CYP3A4 hemla), þ.m.t. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl
- riociquat.

Ekki nota Spedra ásamt annarri meðferð við rístruflunum svo sem sildenafilí, tadalafíli eða vardenafíli.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækninn eða lyfjafræðing.

## Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Endurtekin gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

## Notkun Spedra með drykk eða áfengi

Greipaldinsafi getur aukið útsetningu fyrir lyfinu og skal forðast drykkju hans í 24 klukkustundir áður en Spedra er notað.

Neysla áfengis samhliða notkun Spedra getur aukið hjartsláttartíðni og lækkað blóðþrýsting. Þig gæti sundlað (sérstaklega þegar þú stendur uppréttur), þú gætir fengið höfuðverk eða hjartsláttarónot. Neysla áfengis getur einnig dregið úr getu til að ná risi getnaðarlíms.

## Akstur og notkun véla

Spedra getur valdið sundli eða haft áhrif á sjón. Ef það gerist áttu ekki að aka, hjóla, eða nota verkfæri eða vélar.

## 3. Hvernig nota á Spedra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 100 mg tafla, eftir þörfum. Þú mátt ekki taka Spedra oftar en einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að þú hafir fengið skammtinn eina 200 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg skammturinn hafi verið of veikur fyrir þig, eða skammtinn eina 50 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg taflan hafi verið of sterk fyrir þig. Einnig getur verið þörf á aðlögun skammta ef Spedra er notað samhliða ákveðnum öðrum lyfjum. Ef þú tekur lyf svo sem erýtrómýcín, amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír eða verapamíl (miðlungsöfluga CYP3A4

hemla) er ráðlagður skammtur af Spedra 100 mg tafla, og líða eiga að minnsta kosti 2 sólarhringar á milli skammta.

Þú ættir að taka Spedra um það bil 15 til 30 mínútum fyrir samfarir. Mundu að Spedra hjálpar þér aðeins að ná risi getnaðarlíms ef þú færð kynferðislega örvun.

Spedra má taka með eða án matar, en ef það er tekið með mat getur liðið lengri tími þar til verkun hefst.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Spedra en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of mikið af Spedra, ættir þú að láta lækinn vita af því án tafar. Þú gætir fengið meiri aukaverkanir en venjulega og þær gætu verið verri.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Spedra.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

##### **Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráða lækni meðferð:**

- Risi getnaðarlíms sem gengur ekki til baka („sístöðu“). Ef þú færð ris sem stendur lengur en 4 klukkustundir verður þú að fá meðferð eins fljótt og hægt er, annars getur það valdið varanlegum skaða á getnaðarlimnum (þ.m.t. að geta ekki náð risi)
- þokusýn
- skyndilegu sjóntapi eða blindu á öðru eða báðum augum
- skyndilegu heyrnartapi eða heyrnarleysi (stundum gæti þig einnig sundlað eða þú haft suð fyrir eyrum).

Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

##### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

##### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- höfuðverkur
- andlitsroði
- nefstífla

##### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- svimatilfinning
- syfja eða mikil þreyta
- skútastífla
- bakverkur
- hitakóf
- mæði við áreynslu
- breytingar á hjartslætti sem sjást á hjartalínuriti
- aukin hjartsláttartíðni
- hjartsláttarónot
- meltingartruflanir, ógleði eða uppköst
- þokusýn
- hækkun á gildum lifrarensíma.

## Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- influensa
- influensulík einkenni
- nefstífla eða nefrennsli
- frjókornaofnæmi
- stífla í nefi, skútum eða efri hluta öndunarvegjar sem ber loft til lungnanna
- þvagsýrugigt
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- ótímabær sáðlát
- undarleg líðan
- eirðarleysi
- brjóstverkur
- alvarlegur brjóstverkur
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- munnþurrkur
- magaverkur eða brjóstsviði
- verkur eða óþægindi í neðri hluta kviðar
- niðurgangur
- útbrot
- verkur í mjóbaki eða síðu
- vöðvaeymsli eða verkir
- vöðvakippir
- tíð þvaglát
- truflun á starfsemi getnaðarlíms
- sjálfkrafa ris getnaðarlíms án kynferðislegrar örvunar
- kláði á kynfærum
- stöðug máttleysis- eða þreytutilfinning
- þroti á fótum eða ökklum
- hækkaður blóðþrýstingur
- bleikt eða rautt þvag, blóð í þvagi
- óeðlilegt aukahljóð frá hjarta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsókn á „PSA“ frá blöðruhálskirtli
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á bilirúbíni, efnis sem myndast við eðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á kreatíníni, efnis sem útskilst í þvagi og segir til um nýrnastarfsemi
- þyngdaraukning
- hiti
- blóðnasir.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Spedra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þýnnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Spedra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er avanafíl. Hver tafla inniheldur 100 mg af avanafíli.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, fúmarsýra, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, kalsíumkarbónat, magnesíumsterat og gult járnóxíð (E172).

### Lýsing á útliti Spedra og pakkningastærðir

Spedra er fölgul sporöskjulaga tafla, auðkennd með „100“ á annarri hliðinni. Töflurnar eru afgreiddar í þýnnupakkningum sem innihalda 2, 4, 8, eða 12 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi: Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Þýskaland

eða

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Berlin-Chemie 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

**Κύπρος**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Spedra 200 mg töflur

Avanafíl

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Spedra
3. Hvernig nota á Spedra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Spedra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Spedra og við hverju það er notað**

Spedra inniheldur virka efnið avanafíl. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnast fosfódíesterasahemlar af tegund 5 (PDE5). Spedra er til meðferðar hjá fullorðnum karlmönnum sem eiga við rístruflanir að stríða (sem einnig er nefnt getuleysi). Það er þegar stinning og ris getnaðarlíms næst ekki eða helst ekki nægilega lengi til að stunda kynlíf.

Spedra verkar með því að slaka á æðum í getnaðarlímnum. Það eykur blóðflæði til getnaðarlímsins sem hjálpar til við að halda stinningu og risi hans þegar um kynferðislega örvun er að ræða. Spedra læknar ekki ástand þitt.

Mikilvægt er að átta sig á því að Spedra verkar aðeins ef um kynferðislega örvun er að ræða. Nota þarf forleik til undirbúnings fyrir samfarir – rétt eins og þú myndir gera ef þú værir ekki að taka lyfið til að hjálpa þér.

Lyfið hjálpar þér ekki ef þú hefur ekki rístruflanir. Lyfið er ekki fyrir konur.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Spedra**

**Ekki má nota Spedra:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir avanafíli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert að taka „nítat“ lyf við brjóstverkjum (hjartaöng), svo sem amýlníttrit eða glýcerylþríníttrat. Spedra getur aukið verkun slíkra lyfja og lækkað blóðþrýstinginn verulega

- ef þú tekur lyf við HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír
- ef þú tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritrómýcín eða telitrómýcín
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú hefur fengið heillaslag eða hjartaáfall á síðastliðnum 6 mánuðum
- ef þú ert með lágan blóðþrýsting eða háan blóðþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum
- ef þú ert með brjóstverk (hjartaöng) eða færð brjóstverk við samfarir
- ef þú ert með alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm
- ef þú hefur misst sjón á öðru auga vegna ófullnægjandi blóðflæðis til augans vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (e. non-arteritic ischemic optic neuropathy [NAION])
- ef ákveðnir alvarlegir augnsjúkdómar eru í ættinni (svo sem sjónufreknur (retinitis pigmentosa))
- Ef þú tekur riociguat. Riociguat er lyf sem er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting og langvinnan lungnaháþrýsting vegna segareks (háþrýsting í lungum af völdum blóðtappa). Sýnt hefur verið fram á að PDE5-hemlar auka blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa lyfs. Láttu lækinn vita ef þú tekur riociguat eða ef þú ert ekki viss.

Ekki taka Spedra ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss, leitaðu þá ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Spedra.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Spedra er notað:

- ef þú ert með einkenni frá hjarta. Það getur verið áhætta fyrir þig að hafa samfarir
- ef þú átt við sístöðu að stríða, en það er viðvarandi ris getnaðarlíms sem stendur í 4 klukkustundir eða lengur. Það getur gerst hjá karlmönnum með sjúkdóma eins og sigðkornablóðleysi, mergæxli eða hvítblæði
- ef þú ert með óeðlilegan getnaðarlim vegna líkamsbyggingar (t.d. vinkilbeygðan lim, Peyronies sjúkdóm eða bandvefshersli í getnaðarlim)
- ef þú ert með einhvern blæðingasjúkdóm eða virkt sár í meltingarvegi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækinn eða lyfjafræðing.

### **Breytingar á sjón eða heyrn**

Sumir karlmenn sem taka lyf eins og Spedra hafa fengið sjóntruflanir eða heyrnarskerðingu – sjá nánari upplýsingar undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4. Ekki er ljóst hvort slíkar breytingar standa í beinu sambandi við Spedra, aðra sjúkdóma sem hugsanlega eru til staðar, eða samsetningu ýmissa þátta.

### **Börn og unglingar**

Börn og unglingar yngri en 18 ára eiga ekki að taka Spedra.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Spedra**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að Spedra getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Spedra.

Einkum og sér í lagi áttu að láta lækinn vita og ekki taka Spedra ef þú tekur „nítat“ lyf við brjóstverk (hjartaöng) svo sem amýlníttrit eða glýcerylþríníttrat. Sýnt hefur verið fram á að Spedra eykur áhrif þessara lyfja og lækkar blóðþrýsting verulega. Taktu heldur ekki Spedra ef þú tekur lyf við HIV-sýkingu eða alnæmi svo sem rítónavír, indínavír, sakvínavír, nelfínavír eða atazanavír eða ef þú



tekur lyf við sveppasýkingum svo sem ketókónazól, ítrakónazól eða vorikónazól eða ákveðin sýklalyf við bakteríusýkingum, svo sem klaritromýcín eða telitromýcín (sjá í byrjun kafla 2 undir „Ekki má nota Spedra“).

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver eftirfarandi lyfja:

- svokallaða alfablokka – vegna blöðruhálskirtilsstækkunar eða til að lækka háan blóðþrýsting
- lyf við óreglulegum hjartslætti („hjartsláttaróreglu“) svo sem kínidín, prókaínamíð, amíódarón eða sótalól
- sýklalyf svo sem erýtromýcín
- fenóbarbítal eða prímídón – við flogaveiki
- karbamazepín – við flogaveiki, við skapsveiflum eða við ákveðnum tegundum af verkjum
- önnur lyf sem geta dregið úr umbrotum Spedra í líkamanum (væga CYP3A4 hemla), þ.m.t. amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír og verapamíl
- riociguat.

Ekki nota Spedra ásamt annarri meðferð við rístruflunum svo sem sildenafili, tadalafíli eða vardenafíli.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Spedra. Ef þú ert ekki viss, hafðu þá samband við lækninn eða lyfjafræðing.

### Frjósemi

Gjöf stakra 200 mg skammta af avanafíli til inntöku hafði engin áhrif á hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Endurtekin gjöf 100 mg skammta af avanafíli til inntöku í 26 vikur hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og fullorðnum karlmönnum með vægar rístruflanir var ekki tengd neinum óæskilegum áhrifum á þéttni, fjölda, hreyfigetu eða formfræði sæðisfrumna.

### Notkun Spedra með drykk eða áfengi

Greipaldinsafi getur aukið útsetningu fyrir lyfinu og skal forðast drykkju hans í 24 klukkustundir áður en Spedra er notað.

Neysla áfengis samhliða notkun Spedra getur aukið hjartsláttartíðni og lækkað blóðþrýsting. Þig gæti sundlað (sérstaklega þegar þú stendur uppréttur), þú gætir fengið höfuðverk eða hjartsláttarónot. Neysla áfengis getur einnig dregið úr getu til að ná risi getnaðarlíms.

### Akstur og notkun véla

Spedra getur valdið sundli eða haft áhrif á sjón. Ef það gerist áttu ekki að aka, hjóla, eða nota verkfæri eða vélar.

## 3. Hvernig nota á Spedra

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 100 mg tafla, eftir þörfum. Þú mátt ekki taka Spedra oftari en einu sinni á sólarhring. Hugsanlegt er að þú hafir fengið skammtinn eina 200 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg skammturinn hafi verið of veikur fyrir þig, eða skammtinn eina 50 mg töflu ef læknirinn hefur ákveðið að 100 mg taflan hafi verið of sterk fyrir þig. Einnig getur verið þörf á aðlögun skammta ef Spedra er notað samhliða ákveðnum öðrum lyfjum. Ef þú tekur lyf svo sem erýtromýcín, amprenavír, aprepítant, diltíazem, flúkónazól, fosamprenavír eða verapamíl (miðlungsöfluga CYP3A4 hemla) er ráðlagður skammtur af Spedra 100 mg tafla, og líða eiga að minnsta kosti 2 sólarhringar á milli skammta.

Þú ættir að taka Spedra um það bil 15 til 30 mínútum fyrir samfarir. Mundu að Spedra hjálpar þér aðeins að ná risi getnaðarlíms ef þú færð kynferðislega örvun.

Spedra má taka með eða án matar, en ef það er tekið með mat getur liðið lengri tími þar til verkun hefst.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Spedra en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of mikið af Spedra, ættir þú að láta lækinn vita af því án tafar. Þú gætir fengið meiri aukaverkanir en venjulega og þær gætu verið verri.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Spedra.

#### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Alvarlegar aukaverkanir**

##### **Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft bráða lækni meðferð:**

- Risi getnaðarlíms sem gengur ekki til baka („sístöðu“). Ef þú færð ris sem stendur lengur en 4 klukkustundir verður þú að fá meðferð eins fljótt og hægt er, annars getur það valdið varanlegum skaða á getnaðarlimnum (þ.m.t. að geta ekki náð risi)
- þokusýn
- skyndilegu sjóntapi eða blindu á öðru eða báðum augum
- skyndilegu heyrnartapi eða heyrnarleysi (stundum gæti þig einnig sundlað eða þú haft suð fyrir eyrum).

Hættu að taka Spedra og leitaðu til læknis samstundis ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum alvarlegum aukaverkunum.

##### **Aðrar aukaverkanir eru m.a.:**

##### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- höfuðverkur
- andlitsroði
- nefstífla

##### **Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)**

- svimatilfinning
- syfja eða mikil þreyta
- skútastífla
- bakverkur
- hitakóf
- mæði við áreynslu
- breytingar á hjartslætti sem sjást á hjartalínuriti
- aukin hjartsláttartíðni
- hjartsláttarónot
- meltingartruflanir, ógleði eða uppköst
- þokusýn
- hækkun á gildum lifrarensíma.

## Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- influensa
- influensulík einkenni
- nefstífla eða nefrennsli
- frjókornaofnæmi
- stífla í nefi, skútum eða efri hluta öndunarvegjar sem ber loft til lungnanna
- þvagsýrugigt
- erfiðleikar með svefn (svefnleysi)
- ótímabær sáðlát
- undarleg líðan
- eirðarleysi
- brjóstverkur
- alvarlegur brjóstverkur
- hraður hjartsláttur
- hár blóðþrýstingur
- munnþurrkur
- magaverkur eða brjóstsviði
- verkur eða óþægindi í neðri hluta kviðar
- niðurgangur
- útbrot
- verkur í mjóbaki eða síðu
- vöðvaeymsli eða verkir
- vöðvakippir
- tíð þvaglát
- truflun á starfsemi getnaðarlíms
- sjálfkrafa ris getnaðarlíms án kynferðislegrar örvunar
- kláði á kynfærum
- stöðug máttleysis- eða þreytutilfinning
- þroti á fótum eða ökklum
- hækkaður blóðþrýstingur
- bleikt eða rautt þvag, blóð í þvagi
- óeðlilegt aukahljóð frá hjarta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsókn á „PSA“ frá blöðruhálskirtli
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á bilirúbíni, efnis sem myndast við eðlilegt niðurbrot rauðra blóðkorna
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknar á kreatíníni, efnis sem útskilst í þvagi og segir til um nýrnastarfsemi
- þyngdaraukning
- hiti
- blóðnasir.

## Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi](#) sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Spedra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Spedra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er avanafíl. Hver tafla inniheldur 200 mg af avanafíli.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, fúmarsýra, hýdroxýprópýlsellulósi, umbreyttur hýdroxýprópýlsellulósi, kalsíumkarbónat, magnesíumsterat og gult járnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti Spedra og pakkningastærðir

Spedra er fölgul sporöskjulaga tafla, auðkennd með „200“ á annarri hliðinni. Töflurnar eru afgreiddar í þynnupakkningum sem innihalda 2, 4, 8, eða 12 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi: Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden

Þýskaland

eða

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge

Ambares et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Berlin-Chemie 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

**Κύπρος**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**  
Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.