VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg avanafil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Blekgule, ovale tabletter, preget med "50" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at Spedra skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne menn
Den anbefalte dosen er 100 mg tatt ved behov ca. 15-30 minutter før seksuell aktivitet (se pkt 5.1). Basert på individuell effekt og tolerabilitet, kan dosen økes til en maksimaldose på 200 mg eller reduseres til 50 mg. Maksimal anbefalt doseringsfrekvens er én gang daglig. Seksuell stimulering er nødvendig for behandlingsrespons.

Spesielle populasjoner

Eldre menn (≥ 65 år)
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data for eldre pasienter som er 70 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt). Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt, men <80 ml/minutt) som ble inkludert i fase 3-studier, hadde redusert effekt sammenlignet med de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad A eller B) bør starte behandlingen med laveste effektive dose og justere doseringen basert på toleranse.

Bruk hos menn med diabetes
Dosejustering er ikke nødvendig hos diabetespasienter.

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke Spedra i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen erektil dysfunksjon.

Bruk hos pasienter som bruker andre legemidler

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) er kontraindisert (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som får samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (inkludert erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil), bør maksimal anbefalt avanafildose ikke overstige 100 mg, med minst 48 timer mellom dosene (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte
Til oral bruk. Dersom Spedra tas sammen med mat kan effekten forsinkes i forhold til ved fastende tilstand (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenmonoksiddonorer (som amylnitritt) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av type 5 fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere), inkludert avanafil, med guanylatsyklasestimulatorer (slik som riociguat) er kontraindisert fordi dette potensielt kan føre til episoder med symptomatisk hypotensjon (se avsnitt 4.5).

Leger bør vurdere mulig hjerterisiko ved seksuell aktivitet hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom før Spedra foreskrives.

Bruk av avanafil er kontraindisert hos:

- Pasienter som har hatt hjerteinfarkt, slag eller livstruende arytmi de siste 6 månedene
- Pasienter med hvilehypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) eller hypertensjon (blodtrykk > 170/100 mmHg)
- Pasienter med ustabil angina, angina ved samleie eller stuvningssvikt klassifisert som New York Heart Association gruppe 2 eller høyere.

Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

Pasienter som har mistet synet på ett øye grunnet non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne episoden var i forbindelse med tidligere PDE5-hemmereksponering (se pkt. 4.4).

Pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom.

Pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon samt fastslå mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Kardiovaskulær status
Før oppstart av behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere pasientens kardiovaskulære status da det er en viss hjerterisiko forbundet med seksuell aktivitet (se pkt. 4.3). Avanafil har vasodilaterende egenskaper som medfører lett og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 4.5), og dermed forsterker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3). Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortastenose, kan være følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert PDE5-hemmere.

Priapisme
Pasienter som får ereksjoner som varer 4 timer eller mer (priapisme) bør anmodes om å oppsøke legehjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles omgående kan det medføre vevsskade i penis og permanent potenstap. Avanafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomiske misdannelser i penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) og hos pasienter med tilstander som kan disponere for priapisme (som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi).

Synsforstyrrelser
Synsforstyrrelser og tilfeller av non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) er rapportert i forbindelse med inntak av andre PDE5-hemmere. Pasienten bør rådes til å slutte å ta Spedra og kontakte lege omgående dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Påvirkning av blødninger
In vitro-studier med humane trombocytter indikerer at PDE5-hemmere alene ikke påvirker trombocyttaggregasjon, men ved superterapeutiske doser forsterker de den aggregasjonshemmende effekten til nitrogenmonoksiddonoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes ikke PDE5-hemmere å påvirke blødningstid alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre.

Det foreligger ingen sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av avanafil hos pasienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt magesår. Avanafil skal derfor kun gis til slike pasienter etter grundig nytte-risikovurdering.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap
Pasienter bør rådes til å slutte å ta PDE5-hemmere, inkludert avanafil, og oppsøke legehjelp omgående dersom plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap skulle oppstå. Slike hendelser, som kan ledsages av tinnitus og svimmelhet, er rapportert forbigående i forbindelse med inntak av PDE5-hemmere. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene er direkte relatert til bruk av PDE5-hemmere eller til andre faktorer.

Samtidig bruk av alfablokkere
Samtidig bruk av alfablokkere og avanafil kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter som følge av additive vasodilatoreffekter (se pkt. 4.5). Følgende bør vurderes:

- Pasienter skal være stabilisert på alfablokkerbehandling før oppstart av Spedra. Pasienter som viser hemodynamisk ustabilitet ved alfablokkerbehandling alene har økt risiko for symptomatisk hypotensjon ved samtidig bruk av avanafil.
- Hos pasienter som er stabilisert på alfablokkerbehandling skal avanafil innledes med laveste dose på 50 mg.

- Hos pasienter som allerede tar en optimalisert dose av Spedra bør alfablokkerbehandling innledes med laveste dose. Trinnvis økning av alfablokkerdosen kan være forbundet med ytterligere blodtrykksfall ved bruk av avanafil.
- Sikkerheten ved kombinert bruk av avanafil og alfablokkere kan påvirkes av andre variabler, inkludert intravaskulært væsketap og andre antihypertensiva.

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol eller ritonavir, er kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av Spedra og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter bør informeres om at de ikke skal ta Spedra i slike kombinasjoner.

Samtidig bruk av alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5). Pasienter bør informeres om at samtidig bruk av avanafil og alkohol kan øke sannsynligheten for hypotensjon, svimmelhet eller synkope. Leger bør også informere pasientene om hva de skal gjøre ved eventuelle symptomer på postural hypotensjon.

Ikke undersøkte populasjoner
Avanafil er ikke undersøkt hos pasienter med erektil dysfunksjon som skyldes ryggmargsskade eller andre nevrologiske sykdommer eller hos personer med sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensiale for farmakodynamiske interaksjoner med avanafil
Nitrater
Avanafil er vist å forsterke nitraters hypotensive effekt sammenlignet med placebo hos friske forsøkspersoner. Dette antas å skyldes kombinert effekt av nitrater og avanafil på nitrogenoksid/cGMP-systemet. Bruk av avanafil hos pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenoksiddonor (som amylnitritt) er derfor kontraindisert. Hos en pasient som har tatt avanafil de siste 12 timene, hvor bruk av nitrat anses medisinsk påkrevd ved en livstruende situasjon, er sannsynligheten for et signifikant og potensielt farlig blodtrykksfall økt. Under slike omstendigheter bør nitrater likevel kun gis under tett medisinsk tilsyn med relevant hemodynamisk overvåkning (se pkt. 4.3).

Legemidler som reduserer systemisk blodtrykk
Som vasodilator kan avanafil redusere systemisk blodtrykk. Ved bruk av Spedra i kombinasjon med et annet legemiddel som reduserer systemisk blodtrykk, kan den additive effekten medføre symptomatisk hypotensjon (f.eks. svimmelhet, ørhet, synkope eller nærsynkope). I kliniske fase III-studier forekom ikke hendelsen "hypotensjon", men det ble observert enkelte episoder av "svimmelhet" (se pkt. 4.8). Det ble observert én episode av "synkope" med placebo og én episode med 100 mg avanafil i de kliniske fase III-studiene.

Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel (f.eks. aortastenose, idiopatisk hypertrofisk subaortastenose) og de med alvorlig svekket autonom blodtrykkskontroll, kan være spesielt følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert avanafil.

Alfablokkere
Hemodynamiske interaksjoner med doksazosin og tamsulosin ble undersøkt hos friske forsøkspersoner i en studie med krysset design og to perioder. Hos pasienter som fikk stabil doksazosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 2,5 mmHg og 6,0 mmHg. Totalt 7/24 forsøkspersoner fikk verdier eller reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som fikk stabil tamsulosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 3,6 mmHg og 3,1 mmHg, og 5/24 forsøkspersoner fikk blodtrykksverdier eller -reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4). Det var ingen rapporter om synkope eller andre alvorlige bivirkninger forbundet med blodtrykksfall i noen av kohortene med forsøkspersoner.

Andre antihypertensiva enn alfablokkere
En klinisk studie ble gjennomført for å vurdere avanafils forsterkende effekt på utvalgte antihypertensivas (amlodipin og enalapril) blodtrykkssenkende effekt. Sammenlignet med placebo viste resultatene en gjennomsnittlig maksimal reduksjon i liggende blodtrykk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin når avanafil ble gitt samtidig. Det var en statistisk signifikant forskjell i maksimal reduksjon fra baseline i liggende diastolisk blodtrykk kun med enalapril og avanafil, som returnerte til baseline 4 timer etter avanafildosen. I begge kohorter var det én forsøksperson som fikk et blodtrykksfall uten symptomer på hypotensjon, som gikk over innen 1 time etter inntreden. Avanafil påvirket ikke farmakokinetikken til amlodipin, men amlodipin økte maksimal og total eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

Alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon. I en enkeltdosestudie med treveis krysset design som evaluerte friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i diastolisk blodtrykk signifikant større etter avanafil gitt i kombinasjon med alkohol enn etter avanafil alene (3,2 mmHg) eller alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

Andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av avanafil og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

<u>Effekter av andre substanser på avanafil</u>
Avanafil er et substrat for og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Studier har vist at legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke avanafileksponeringen (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hemmere
Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og svært potent CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og eksponering (AUC) henholdsvis 3 ganger og 14 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Ritonavir (600 mg to ganger daglig), en svært potent CYP3A4-hemmer, som også hemmer CYP2C9, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 13 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, nefazodon, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telitromycin) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytromycin (500 mg to ganger daglig), en moderat CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 3 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 8 timer etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er maksimal anbefalt avanafildose 100 mg, som ikke skal overstige én gang hver 48. time, for pasienter som samtidig tar moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, er det sannsynlig at andre CYP3A4-hemmere, inkludert grapefruktjuice, vil øke avanafileksponeringen. Pasienter bør rådes til å unngå grapefruktjuice de siste 24 timer før de tar avanafil.

CYP3A4-substrat
Amlodipin (5 mg daglig) økte avanafils C_{max} og AUC med henholdsvis ca. 28 % og 60 % etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Disse eksponeringsendringene anses ikke klinisk signifikante. Det var ingen effekt av en enkeltdose av avanafil på amlodipins plasmanivå.

Selv om spesifikke interaksjoner mellom avanafil og rivaroksaban og apiksaban (CYP3A4-substrater) ikke er undersøkt, forventes ingen interaksjoner.

Cytokrom P450-induktorer
Potensiell effekt av CYP-induktorer, spesielt CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital og rifampicin), på avanafils farmakokinetikk og effekt er ikke undersøkt. Samtidig bruk av avanafil og en CYP-induktor er ikke anbefalt da det kan redusere avanafils effekt.

Effekter av avanafil på andre legemidler
Cytokrom P450-hemming
I *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har avanafil vist et ubetydelig potensiale for legemiddelinteraksjoner med CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1. Avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) har også vist minimal hemming av CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Basert på disse data forventes ikke avanafil å ha noen signifikant effekt på andre legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Etter at *in vitro*-data identifiserte potensielle avanafilinteraksjoner med CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste ytterligere kliniske studier med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaksjoner med CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

Cytokrom P450-induksjon
Potensiell induksjon av CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 forårsaket av avanafil undersøkt i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potensielle kliniske interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Transportproteiner
In vitro-resultater viste at avanafil hadde et svakt potensiale for å fungere som P-gp-substrat og P-gp-hemmer med digoksin som substrat, ved konsentrasjoner lavere enn den beregnede intestinale konsentrasjonen. Avanafils potensiale til å interferere med transporten av andre legemidler mediert av P-gp er ikke kjent.

Med utgangspunkt i in vitro data kan avanafil, ved klinisk relevante konsentrasjoner, være en BCRP-hemmer. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er avanafil ikke en OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3- og BSEP hemmer.

Virkningen av avanafil på andre transportproteiner er ukjent.

Riociguat
Prekliniske studier viste at PDE5-hemmere i kombinasjon med riociguat hadde en additiv effekt mht. å senke det systemiske blodtrykket. I kliniske studier har riociguat vist seg å øke PDE5-hemmeres hypotensive effekt. Det ble ikke vist noen gunstig klinisk effekt i populasjonen som ble studert. Bruk av riociguat sammen med PDE5-hemmere, herunder avanafil, er kontraindisert (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Spedra er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det foreligger ingen data på bruk av avanafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming
Det foreligger ingen data på bruk av avanafil ved amming.

Fertilitet
Det var ingen effekt på spermmotilitet eller -morfologi etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende spermatogenese hos friske, voksne menn og voksne menn med lett ED.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spedra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da svimmelhet og endret syn er rapportert i kliniske studier med avanafil, bør pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Spedra før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerhetsprofilen til Spedra er basert på 2436 forsøkspersoner eksponert for avanafil i det kliniske utviklingsprogrammet. De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hodepine, rødming, tett nese og bihuler samt ryggsmerter. Totalt forekom uønskede hendelser og bivirkninger hos avanafilbehandlede forsøkspersoner hyppigere hos forsøkspersoner med en kroppsmasseindeks (BMI) <25 (forsøkspersoner med normal BMI).

I den kliniske langtidsstudien falt prosentandelen av pasienter som fikk bivirkninger ved økende eksponeringstid.

Bivirkningstabell
Tabellen nedenfor lister opp bivirkningene som er observert i placebokontrollerte kliniske studier i samsvar med MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 to < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 to < 1/100), sjeldne (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Influensa Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet			Sesongbetont allergi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Urinsyregikt
Psykiatriske lidelser			Søvnløshet Prematur ejakulasjon Upassende affekt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Søvnighet Bihulerelatert hodepine	Psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer		Tåkesyn	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Angina pectoris Takykardi
Karsykdommer	Rødming	Hetetokter	Hypertensjon

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Tette bihuler Dyspné ved anstrengelse	Rhinoré Tette øvre luftveier
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi Kvalme Oppkast Ubehag i magen	Munntørrhet Gastritt Smerter i nedre abdomen Diaré
Hud- og underhudssykdommer			Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter Stramme muskler	Smerter i siden Myalgi Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Penisforstyrrelser Spontan penisereksjon Genitalkløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet	Asteni Brystsmerter Influensaliknende sykdom Perifert ødem
Undersøkelser		Økte leverenzymer Unormalt elektrokardiogram Økt puls	Økt blodtrykk Blod i urinen Hjertebilyder Økt prostataspesifikt antigen Vektøkning Økt bilirubin i blodet Økt kreatinin i blodet Økt kroppstemperatur

<u>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger observert med andre PDE5-hemmere</u>
Non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) og plutselig tap av hørsel er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil (se pkt. 4.4).

Priapisme er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil.

Hematuri, hematospermi og penisblødning er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere.

Hypotensjon er rapportert etter markedsføring av andre PDE5-hemmere, og svimmelhet, et symptom ofte forårsaket av blodtrykksfall, er rapportert i kliniske studier med avanafil (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opp til 800 mg avanafil er gitt til friske forsøkspersoner, og gjentatte døgndoser opp til 300 mg er gitt til pasienter. Bivirkningene tilsvarte de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden var høyere.

Ved eventuell overdosering gis standard støttebehandling ved behov. Nyredialyse antas ikke å øke clearance da avanafil har høy plasmaproteinbindingsgrad og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot erektil dysfunksjon.
ATC-kode: G04BE10.

Virkningsmekanisme
Avanafil er en svært selektiv og potent, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5. Når seksuell stimulering medfører lokal frisetting av nitrogenoksid, gir PDE5-hemming forårsaket av avanafil økt nivå av cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører relaksasjon av glatt muskulatur og tilstrømming av blod til penisvev, som gir en ereksjon. Avanafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter
In vitro-studier har vist at avanafil er svært selektiv for PDE5. Det har kraftigere effekt på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser (> 100 ganger for PDE6, > 1000 ganger for PDE4, PDE8 og PDE10, > 5000 ganger for PDE2 og PDE7, > 10 000 ganger for PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). Avanafil har > 100 ganger kraftigere effekt på PDE5 enn PDE6, som finnes i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Den ca. 20 000 ganger høyere selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3, et enzym som finnes i hjerte og blodårer, er viktig fordi PDE3 er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) ga avanafil 200 mg ereksjon ansett som tilstrekkelig for penetrasjon (60 % rigiditet ved RigiScan) hos noen menn så tidlig som 20 minutter etter dosering, og samlet respons på avanafil hos disse forsøkspersonene var statistisk signifikant, sammenlignet med placebo, i tiden 20–40 minutter.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske studier ble avanafil undersøkt med hensyn til påvirkning av evnen til å få og beholde en ereksjon som er tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet hos menn med erektil dysfunksjon (ED). Avanafil ble undersøkt i 4 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppestudier med inntil 3 måneders varighet hos en generell populasjon med ED, hos pasienter med type 1 eller type 2 diabetes og ED og hos pasienter med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi. Den fjerde studien undersøkte tidspunktet for når avanafils effekt inntrådte for to ulike doser (100 og 200 mg). Dette ble undersøkt ved å se på hvilken andel av samleieforsøk som førte til gjennomført samleie per forsøksperson. Totalt 1774 pasienter fikk avanafil, som ble tatt ved behov i doser på henholdsvis 50 mg (en studie), 100 mg og 200 mg (fire studer). Pasienter ble instruert om å ta 1 dose studiemedisin ca. 30 minutter før de innledet seksuell aktivitet. I den fjerde studien ble pasienter oppmuntret til å gjennomføre samleie ca. 15 minutter etter at de hadde

inntatt sin dose, for å vurdere avanafils ereksjonsfremmende virkning når legemiddelet tas ved behov med doser på 100 og 200 mg.

I tillegg ble en undergruppe av pasientene inkludert i en åpen forlengelsesstudie hvor 493 pasienter fikk avanafil i minst 6 måneder og 153 pasienter fikk avanafil i minst 12 måneder. Pasientene ble først tildelt avanafil 100 mg og kunne når som helst senere i studien be om å få sin avanafildose økt til 200 mg eller redusert til 50 mg basert på individuell behandlingsrespons.

I alle studiene ble det observert statistisk signifikant bedring av alle primære effektmål ved alle tre doser av avanafil sammenlignet med placebo. Disse forskjellene vedvarte ved langtidsbehandling (i følge studier hos den generelle populasjonen med ED, hos diabetikere som har ED og hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi, samt i den åpne forlengelsesstudien).

I den generelle populasjonen med ED var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 47 %, 58 % og 59 % i avanafilgruppene med henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 28 % for placebo.

Hos menn med enten type 1 eller type 2 diabetes mellitus var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 34 % og 40 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 21 % i placebogruppen.

Hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 23 % og 26 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I studien som undersøkte hvor lang tid det tar før effekten inntrer, viste avanafil statistisk signifikant forbedring i variabelen for primær effekt (gjennomsnittlig andel vellykket respons per forsøksperson etter tid etter inntak av dosen, til Sexual Encounter Profile 3 - SEP3) sammenliknet med placebo. Det ble registrert gjennomført samleie i 24,71 % av samleieforsøkene for dosen på 100 mg og i 28,18 % av samleieforsøkene for dosen på 200 mg ca. 15 minutter etter dosering, sammenliknet med gjennomført samleie i 13,78 % av samleieforsøkene for placeboen.

I alle de pivotale studiene av avanafil var prosentandelen av forsøk som endte i gjennomført samleie signifikant høyere for alle doser av avanafil sammenlignet med placebo for forsøk ved alle undersøkte tidspunkter etter dosering.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spedra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Avanafil absorberes raskt etter oralt inntak, med en median T_{max} på 30 til 45 minutter. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen i det anbefalte doseområdet. Det elimineres hovedsakelig ved levermetabolisme (hovedsakelig CYP3A4). Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol og ritonavir) er forbundet med økt plasmaeksponering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6–17 timer.

Absorpsjon
Avanafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon nås innen 0,5 til 0,75 timer etter oral dosering i fastende tilstand. Når avanafil tas sammen med et fettrikt måltid reduseres absorbsjonshastigheten med en gjennomsnittlig forsinkelse i T_{max} på 1,25 timer og en gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 39 % (200 mg). Det var ingen effekt på eksponeringsgraden (AUC). De små endringene i avanafils C_{max} anses å ha minimal klinisk signifikans.

Distribusjon
Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total virkestoffkonsentrasjon, alder, nyre- og leverfunksjon. Det er ikke vist akkumulering av avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to ganger daglig i 7 dager. Basert på målinger av avanafil i sæd hos friske forsøkspersoner 45–90 minutter etter dosering, vil det være mindre enn 0,0002 % av en gitt dose i sæd hos pasienter.

Biotransformasjon
Avanafil elimineres hovedsakelig av de mikrosomale isoenzymene CYP3A4 (hovedsakelig) og CYP2C9 (mindre grad) i lever. Plasmakonsentrasjonen av de viktigste sirkulerende metabolittene, M4 og M16, er ca. 23 % og 29 % av modersubstansens. M4-metabolitten har en tilsvarende selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som avanafil og en *in vitro* PDE5-hemmingspotens som er 18 % av avanafils. Omtrent 4 % av total farmakologisk aktivitet kan derfor tilskrives M4. M16-metabolitten var inaktiv overfor PDE5.

Eliminasjon
Avanafil metaboliseres i omfattende grad hos mennesker. Etter oralt inntak utskilles avanafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 63 % av gitt oral dose) og i mindre grad i urin (ca. 21 % av gitt oral dose).

Andre spesielle populasjoner
Eldre menn
Eldre pasienter (65 år eller eldre) hadde sammenlignbar eksponering med det som ses hos yngre pasienter (18–45 år). Data for forsøkspersoner over 70 år er imidlertid begrensede.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos forsøkspersoner med lett (kreatininclearance ≥ 50 – < 80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, ble farmakokinetikken til en 200 mg enkeltdose av avanafil ikke endret. Det foreligger ingen data for forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom i hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon
Forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) hadde omtrent den samme eksponering som forsøkspersoner med normal leverfunksjon når det ble gitt en 200 mg enkeltdose av avanafil.

Eksponeringen 4 timer etter dosering var lavere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon etter 200 mg avanafil. Maksimal konsentrasjon og eksponering tilsvarte det som ble observert etter at forsøkspersoner med normal leverfunksjon fikk en effektiv 100 mg avanafildose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter forekom redusert fertilitet og spermmotilitet, endret brunstsyklus og økt prosentandel av unormal sperm ved 1000 mg/kg/døgn, en dose som også forårsaket toksisitet hos de behandlede hannene og hunnene. Det ble ikke registrert påvirkning av fertilitet eller spermparametre ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (hos hannrotter 9 ganger human eksponering basert på ubundet AUC ved en dose på 200 mg). Det var ingen behandlingsrelaterte testikkelfunn hos mus eller rotter behandlet med doser opp til 600 eller 1000 mg/kg/døgn i 2 år, og ingen testikkelfunn hos hunder behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering som var 110 ganger den humane eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

Hos drektige rotter var det ingen holdepunkter for teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2 hos en forsøksperson på 60 kg). Ved en maternaltoksisk dose på 1000 mg/kg/døgn (ca. 49 ganger MRHD basert på mg/m^2) forekom redusert fostervekt uten tegn på teratogenitet. Hos drektige kaniner ble det ikke observert teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 240 mg/kg/døgn (ca. 23 ganger MRHD basert på mg/m^2). I kaninstudien ble maternaltoksisitet observert ved 240 mg/kg/døgn.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter viste avkom vedvarende redusert kroppsvekt ved doser fra 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2) og forsinket kjønnsutvikling ved 600 mg/kg/døgn (ca. 29 ganger MRHD basert på mg/m^2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Fumarsyre
Hydroksypropylcellulose
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Kalsiumkarbonat
Magnesiumstearat
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PCTFE/aluminium i esker med 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/841/001-003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 100 mg avanafil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Blekgule, ovale tabletter, preget med "100" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at Spedra skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne menn
Den anbefalte dosen er 100 mg tatt ved behov ca. 15-30 minutter før seksuell aktivitet (se pkt 5.1). Basert på individuell effekt og tolerabilitet, kan dosen økes til en maksimaldose på 200 mg eller reduseres til 50 mg. Maksimal anbefalt doseringsfrekvens er én gang daglig. Seksuell stimulering er nødvendig for behandlingsrespons.

Spesielle populasjoner

Eldre menn (≥ 65 år)
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data for eldre pasienter som er 70 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt). Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt, men <80 ml/minutt) som ble inkludert i fase 3-studier, hadde redusert effekt sammenlignet med de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad A eller B) bør starte behandlingen med laveste effektive dose og justere doseringen basert på toleranse.

Bruk hos menn med diabetes
Dosejustering er ikke nødvendig hos diabetespasienter.

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke Spedra i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen erektil dysfunksjon.

Bruk hos pasienter som bruker andre legemidler

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) er kontraindisert (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som får samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (inkludert erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil), bør maksimal anbefalt avanafildose ikke overstige 100 mg, med minst 48 timer mellom dosene (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte
Til oral bruk. Dersom Spedra tas sammen med mat kan effekten forsinkes i forhold til ved fastende tilstand (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenmonoksiddonorer (som amylnitritt) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av type 5 fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere), inkludert avanafil, med guanylatsyklasestimulatorer (slik som riociguat) er kontraindisert fordi dette potensielt kan føre til episoder med symptomatisk hypotensjon (se avsnitt 4.5).

Leger bør vurdere mulig hjerterisiko ved seksuell aktivitet hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom før Spedra foreskrives.

Bruk av avanafil er kontraindisert hos:

- Pasienter som har hatt hjerteinfarkt, slag eller livstruende arytmi de siste 6 månedene
- Pasienter med hvilehypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) eller hypertensjon (blodtrykk > 170/100 mmHg)
- Pasienter med ustabil angina, angina ved samleie eller stuvningssvikt klassifisert som New York Heart Association gruppe 2 eller høyere.

Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

Pasienter som har mistet synet på ett øye grunnet non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne episoden var i forbindelse med tidligere PDE5-hemmereksponering (se pkt. 4.4).

Pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom.

Pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon samt fastslå mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Kardiovaskulær status
Før oppstart av behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere pasientens kardiovaskulære status da det er en viss hjerterisiko forbundet med seksuell aktivitet (se pkt. 4.3). Avanafil har vasodilaterende egenskaper som medfører lett og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 4.5), og dermed forsterker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3). Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortastenose, kan være følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert PDE5-hemmere.

Priapisme
Pasienter som får ereksjoner som varer 4 timer eller mer (priapisme) bør anmodes om å oppsøke legehjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles omgående kan det medføre vevsskade i penis og permanent potenstap. Avanafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomiske misdannelser i penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) og hos pasienter med tilstander som kan disponere for priapisme (som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi).

Synsforstyrrelser
Synsforstyrrelser og tilfeller av non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) er rapportert i forbindelse med inntak av andre PDE5-hemmere. Pasienten bør rådes til å slutte å ta Spedra og kontakte lege omgående dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Påvirkning av blødninger
In vitro-studier med humane trombocytter indikerer at PDE5-hemmere alene ikke påvirker trombocyttaggregasjon, men ved superterapeutiske doser forsterker de den aggregasjonshemmende effekten til nitrogenmonoksiddonoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes ikke PDE5-hemmere å påvirke blødningstid alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre.

Det foreligger ingen sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av avanafil hos pasienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt magesår. Avanafil skal derfor kun gis til slike pasienter etter grundig nytte-risikovurdering.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap
Pasienter bør rådes til å slutte å ta PDE5-hemmere, inkludert avanafil, og oppsøke legehjelp omgående dersom plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap skulle oppstå. Slike hendelser, som kan ledsages av tinnitus og svimmelhet, er rapportert forbigående i forbindelse med inntak av PDE5-hemmere. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene er direkte relatert til bruk av PDE5-hemmere eller til andre faktorer.

Samtidig bruk av alfablokkere
Samtidig bruk av alfablokkere og avanafil kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter som følge av additive vasodilatoreffekter (se pkt. 4.5). Følgende bør vurderes:

- Pasienter skal være stabilisert på alfablokkerbehandling før oppstart av Spedra. Pasienter som viser hemodynamisk ustabilitet ved alfablokkerbehandling alene har økt risiko for symptomatisk hypotensjon ved samtidig bruk av avanafil.
- Hos pasienter som er stabilisert på alfablokkerbehandling skal avanafil innledes med laveste dose på 50 mg.

- Hos pasienter som allerede tar en optimalisert dose av Spedra bør alfablokkerbehandling innledes med laveste dose. Trinnvis økning av alfablokkerdosen kan være forbundet med ytterligere blodtrykksfall ved bruk av avanafil.
- Sikkerheten ved kombinert bruk av avanafil og alfablokkere kan påvirkes av andre variabler, inkludert intravaskulært væsketap og andre antihypertensiva.

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol eller ritonavir, er kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av Spedra og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter bør informeres om at de ikke skal ta Spedra i slike kombinasjoner.

Samtidig bruk av alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5). Pasienter bør informeres om at samtidig bruk av avanafil og alkohol kan øke sannsynligheten for hypotensjon, svimmelhet eller synkope. Leger bør også informere pasientene om hva de skal gjøre ved eventuelle symptomer på postural hypotensjon.

Ikke undersøkte populasjoner
Avanafil er ikke undersøkt hos pasienter med erektil dysfunksjon som skyldes ryggmargsskade eller andre nevrologiske sykdommer eller hos personer med sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensiale for farmakodynamiske interaksjoner med avanafil
Nitrater
Avanafil er vist å forsterke nitraters hypotensive effekt sammenlignet med placebo hos friske forsøkspersoner. Dette antas å skyldes kombinert effekt av nitrater og avanafil på nitrogenoksid/cGMP-systemet. Bruk av avanafil hos pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenoksiddonor (som amylnitritt) er derfor kontraindisert. Hos en pasient som har tatt avanafil de siste 12 timene, hvor bruk av nitrat anses medisinsk påkrevd ved en livstruende situasjon, er sannsynligheten for et signifikant og potensielt farlig blodtrykksfall økt. Under slike omstendigheter bør nitrater likevel kun gis under tett medisinsk tilsyn med relevant hemodynamisk overvåkning (se pkt. 4.3).

Legemidler som reduserer systemisk blodtrykk
Som vasodilator kan avanafil redusere systemisk blodtrykk. Ved bruk av Spedra i kombinasjon med et annet legemiddel som reduserer systemisk blodtrykk, kan den additive effekten medføre symptomatisk hypotensjon (f.eks. svimmelhet, ørhet, synkope eller nærsynkope). I kliniske fase III-studier forekom ikke hendelsen "hypotensjon", men det ble observert enkelte episoder av "svimmelhet" (se pkt. 4.8). Det ble observert én episode av "synkope" med placebo og én episode med 100 mg avanafil i de kliniske fase III-studiene.

Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel (f.eks. aortastenose, idiopatisk hypertrofisk subaortastenose) og de med alvorlig svekket autonom blodtrykkskontroll, kan være spesielt følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert avanafil.

Alfablokkere
Hemodynamiske interaksjoner med doksazosin og tamsulosin ble undersøkt hos friske forsøkspersoner i en studie med krysset design og to perioder. Hos pasienter som fikk stabil doksazosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 2,5 mmHg og 6,0 mmHg. Totalt 7/24 forsøkspersoner fikk verdier eller reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som fikk stabil tamsulosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 3,6 mmHg og 3,1 mmHg, og 5/24 forsøkspersoner fikk blodtrykksverdier eller -reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4). Det var ingen rapporter om synkope eller andre alvorlige bivirkninger forbundet med blodtrykksfall i noen av kohortene med forsøkspersoner.

Andre antihypertensiva enn alfablokkere
En klinisk studie ble gjennomført for å vurdere avanafils forsterkende effekt på utvalgte antihypertensivas (amlodipin og enalapril) blodtrykkssenkende effekt. Sammenlignet med placebo viste resultatene en gjennomsnittlig maksimal reduksjon i liggende blodtrykk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin når avanafil ble gitt samtidig. Det var en statistisk signifikant forskjell i maksimal reduksjon fra baseline i liggende diastolisk blodtrykk kun med enalapril og avanafil, som returnerte til baseline 4 timer etter avanafildosen. I begge kohorter var det én forsøksperson som fikk et blodtrykksfall uten symptomer på hypotensjon, som gikk over innen 1 time etter inntreden. Avanafil påvirket ikke farmakokinetikken til amlodipin, men amlodipin økte maksimal og total eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

Alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon. I en enkeltdosestudie med treveis krysset design som evaluerte friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i diastolisk blodtrykk signifikant større etter avanafil gitt i kombinasjon med alkohol enn etter avanafil alene (3,2 mmHg) eller alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

Andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av avanafil og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

Effekter av andre substanser på avanafil
Avanafil er et substrat for og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Studier har vist at legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke avanafileksponeringen (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hemmere
Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og svært potent CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og eksponering (AUC) henholdsvis 3 ganger og 14 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Ritonavir (600 mg to ganger daglig), en svært potent CYP3A4-hemmer, som også hemmer CYP2C9, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 13 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, nefazodon, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telitromycin) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytromycin (500 mg to ganger daglig), en moderat CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 3 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 8 timer etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er maksimal anbefalt avanafildose 100 mg, som ikke skal overstige én gang hver 48. time, for pasienter som samtidig tar moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, er det sannsynlig at andre CYP3A4-hemmere, inkludert grapefruktjuice, vil øke avanafileksponeringen. Pasienter bør rådes til å unngå grapefruktjuice de siste 24 timer før de tar avanafil.

CYP3A4-substrat
Amlodipin (5 mg daglig) økte avanafils C_{max} og AUC med henholdsvis ca. 28 % og 60 % etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Disse eksponeringsendringene anses ikke klinisk signifikante. Det var ingen effekt av en enkeltdose av avanafil på amlodipins plasmanivå.

Selv om spesifikke interaksjoner mellom avanafil og rivaroksaban og apiksaban (CYP3A4-substrater) ikke er undersøkt, forventes ingen interaksjoner.

Cytokrom P450-induktorer
Potensiell effekt av CYP-induktorer, spesielt CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital og rifampicin), på avanafils farmakokinetikk og effekt er ikke undersøkt. Samtidig bruk av avanafil og en CYP-induktor er ikke anbefalt da det kan redusere avanafils effekt.

Effekter av avanafil på andre legemidler
Cytokrom P450-hemming
I *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har avanafil vist et ubetydelig potensiale for legemiddelinteraksjoner med CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1. Avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) har også vist minimal hemming av CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Basert på disse data forventes ikke avanafil å ha noen signifikant effekt på andre legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Etter at *in vitro*-data identifiserte potensielle avanafilinteraksjoner med CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste ytterligere kliniske studier med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaksjoner med CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

Cytokrom P450-induksjon
Potensiell induksjon av CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 forårsaket av avanafil undersøkt i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potensielle kliniske interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Transportproteiner
In vitro-resultater viste at avanafil hadde et svakt potensiale for å fungere som P-gp-substrat og P-gp-hemmer med digoksin som substrat, ved konsentrasjoner lavere enn den beregnede intestinale konsentrasjonen. Avanafils potensiale til å interferere med transporten av andre legemidler mediert av P-gp er ikke kjent.

Med utgangspunkt i in vitro data kan avanafil, ved klinisk relevante konsentrasjoner, være en BCRP-hemmer. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er avanafil ikke en OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3- og BSEP hemmer.

Virkningen av avanafil på andre transportproteiner er ukjent.

Riociguat
Prekliniske studier viste at PDE5-hemmere i kombinasjon med riociguat hadde en additiv effekt mht. å senke det systemiske blodtrykket. I kliniske studier har riociguat vist seg å øke PDE5-hemmeres hypotensive effekt. Det ble ikke vist noen gunstig klinisk effekt i populasjonen som ble studert. Bruk av riociguat sammen med PDE5-hemmere, herunder avanafil, er kontraindisert (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Spedra er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det foreligger ingen data på bruk av avanafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming
Det foreligger ingen data på bruk av avanafil ved amming.

Fertilitet
Det var ingen effekt på spermmotilitet eller -morfologi etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende spermatogenese hos friske, voksne menn og voksne menn med lett ED.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spedra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da svimmelhet og endret syn er rapportert i kliniske studier med avanafil, bør pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Spedra før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerhetsprofilen til Spedra er basert på 2436 forsøkspersoner eksponert for avanafil i det kliniske utviklingsprogrammet. De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hodepine, rødming, tett nese og bihuler samt ryggsmerter. Totalt forekom uønskede hendelser og bivirkninger hos avanafilbehandlede forsøkspersoner hyppigere hos forsøkspersoner med en kroppsmasseindeks (BMI) <25 (forsøkspersoner med normal BMI).

I den kliniske langtidsstudien falt prosentandelen av pasienter som fikk bivirkninger ved økende eksponeringstid.

Bivirkningstabell
Tabellen nedenfor lister opp bivirkningene som er observert i placebokontrollerte kliniske studier i samsvar med MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 to < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 to < 1/100), sjeldne (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Influensa Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet			Sesongbetont allergi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Urinsyregikt
Psykiatriske lidelser			Søvnløshet Prematur ejakulasjon Upassende affekt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Søvnighet Bihulerelatert hodepine	Psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer		Tåkesyn	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Angina pectoris Takykardi
Karsykdommer	Rødming	Hetetokter	Hypertensjon

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Tette bihuler Dyspné ved anstrengelse	Rhinoré Tette øvre luftveier
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi Kvalme Oppkast Ubehag i magen	Munntørrhet Gastritt Smerter i nedre abdomen Diaré
Hud- og underhudssykdommer			Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter Stramme muskler	Smerter i siden Myalgi Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Penisforstyrrelser Spontan penisereksjon Genitalkløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet	Asteni Brystsmerter Influensaliknende sykdom Perifert ødem
Undersøkelser		Økte leverenzymer Unormalt elektrokardiogram Økt puls	Økt blodtrykk Blod i urinen Hjertebilyder Økt prostataspesifikt antigen Vektøkning Økt bilirubin i blodet Økt kreatinin i blodet Økt kroppstemperatur

<u>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger observert med andre PDE5-hemmere</u>
Non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) og plutselig tap av hørsel er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil (se pkt. 4.4).

Priapisme er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil.

Hematuri, hematospermi og penisblødning er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere.

Hypotensjon er rapportert etter markedsføring av andre PDE5-hemmere, og svimmelhet, et symptom ofte forårsaket av blodtrykksfall, er rapportert i kliniske studier med avanafil (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opp til 800 mg avanafil er gitt til friske forsøkspersoner, og gjentatte døgndoser opp til 300 mg er gitt til pasienter. Bivirkningene tilsvarte de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden var høyere.

Ved eventuell overdosering gis standard støttebehandling ved behov. Nyredialyse antas ikke å øke clearance da avanafil har høy plasmaproteinbindingsgrad og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot erektil dysfunksjon.
ATC-kode: G04BE10.

Virkningsmekanisme
Avanafil er en svært selektiv og potent, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5. Når seksuell stimulering medfører lokal frisetting av nitrogenoksid, gir PDE5-hemming forårsaket av avanafil økt nivå av cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører relaksasjon av glatt muskulatur og tilstrømming av blod til penisvev, som gir en ereksjon. Avanafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter
In vitro-studier har vist at avanafil er svært selektiv for PDE5. Det har kraftigere effekt på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser (> 100 ganger for PDE6, > 1000 ganger for PDE4, PDE8 og PDE10, > 5000 ganger for PDE2 og PDE7, > 10 000 ganger for PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). Avanafil har > 100 ganger kraftigere effekt på PDE5 enn PDE6, som finnes i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Den ca. 20 000 ganger høyere selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3, et enzym som finnes i hjerte og blodårer, er viktig fordi PDE3 er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) ga avanafil 200 mg ereksjon ansett som tilstrekkelig for penetrasjon (60 % rigiditet ved RigiScan) hos noen menn så tidlig som 20 minutter etter dosering, og samlet respons på avanafil hos disse forsøkspersonene var statistisk signifikant, sammenlignet med placebo, i tiden 20–40 minutter.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske studier ble avanafil undersøkt med hensyn til påvirkning av evnen til å få og beholde en ereksjon som er tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet hos menn med erektil dysfunksjon (ED). Avanafil ble undersøkt i 4 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppestudier med inntil 3 måneders varighet hos en generell populasjon med ED, hos pasienter med type 1 eller type 2 diabetes og ED og hos pasienter med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi. Den fjerde studien undersøkte tidspunktet for når avanafils effekt inntrådte for to ulike doser (100 og 200 mg). Dette ble undersøkt ved å se på hvilken andel av samleieforsøk som førte til gjennomført samleie per forsøksperson. Totalt 1774 pasienter fikk avanafil, som ble tatt ved behov i doser på henholdsvis 50 mg (en studie), 100 mg og 200 mg (fire studer). Pasienter ble instruert om å ta 1 dose studiemedisin ca. 30 minutter før de innledet seksuell aktivitet. I den fjerde studien ble pasienter oppmuntret til å gjennomføre samleie ca. 15 minutter etter at de hadde

inntatt sin dose, for å vurdere avanafils ereksjonsfremmende virkning når legemiddelet tas ved behov med doser på 100 og 200 mg.

I tillegg ble en undergruppe av pasientene inkludert i en åpen forlengelsesstudie hvor 493 pasienter fikk avanafil i minst 6 måneder og 153 pasienter fikk avanafil i minst 12 måneder. Pasientene ble først tildelt avanafil 100 mg og kunne når som helst senere i studien be om å få sin avanafildose økt til 200 mg eller redusert til 50 mg basert på individuell behandlingsrespons.

I alle studiene ble det observert statistisk signifikant bedring av alle primære effektmål ved alle tre doser av avanafil sammenlignet med placebo. Disse forskjellene vedvarte ved langtidsbehandling (i følge studier hos den generelle populasjonen med ED, hos diabetikere som har ED og hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi, samt i den åpne forlengelsesstudien).

I den generelle populasjonen med ED var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 47 %, 58 % og 59 % i avanafilgruppene med henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 28 % for placebo.

Hos menn med enten type 1 eller type 2 diabetes mellitus var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 34 % og 40 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 21 % i placebogruppen.

Hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 23 % og 26 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I studien som undersøkte hvor lang tid det tar før effekten inntrer, viste avanafil statistisk signifikant forbedring i variabelen for primær effekt (gjennomsnittlig andel vellykket respons per forsøksperson etter tid etter inntak av dosen, til Sexual Encounter Profile 3 - SEP3) sammenliknet med placebo. Det ble registrert gjennomført samleie i 24,71 % av samleieforsøkene for dosen på 100 mg og i 28,18 % av samleieforsøkene for dosen på 200 mg ca. 15 minutter etter dosering, sammenliknet med gjennomført samleie i 13,78 % av samleieforsøkene for placeboen.

I alle de pivotale studiene av avanafil var prosentandelen av forsøk som endte i gjennomført samleie signifikant høyere for alle doser av avanafil sammenlignet med placebo for forsøk ved alle undersøkte tidspunkter etter dosering.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spedra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Avanafil absorberes raskt etter oralt inntak, med en median T_{max} på 30 til 45 minutter. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen i det anbefalte doseområdet. Det elimineres hovedsakelig ved levermetabolisme (hovedsakelig CYP3A4). Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol og ritonavir) er forbundet med økt plasmaeksponering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6–17 timer.

Absorpsjon
Avanafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon nås innen 0,5 til 0,75 timer etter oral dosering i fastende tilstand. Når avanafil tas sammen med et fettrikt måltid reduseres absorbsjonshastigheten med en gjennomsnittlig forsinkelse i T_{max} på 1,25 timer og en gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 39 % (200 mg). Det var ingen effekt på eksponeringsgraden (AUC). De små endringene i avanafils C_{max} anses å ha minimal klinisk signifikans.

Distribusjon
Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total virkestoffkonsentrasjon, alder, nyre- og leverfunksjon. Det er ikke vist akkumulering av avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to ganger daglig i 7 dager. Basert på målinger av avanafil i sæd hos friske forsøkspersoner 45–90 minutter etter dosering, vil det være mindre enn 0,0002 % av en gitt dose i sæd hos pasienter.

Biotransformasjon
Avanafil elimineres hovedsakelig av de mikrosomale isoenzymene CYP3A4 (hovedsakelig) og CYP2C9 (mindre grad) i lever. Plasmakonsentrasjonen av de viktigste sirkulerende metabolittene, M4 og M16, er ca. 23 % og 29 % av modersubstansens. M4-metabolitten har en tilsvarende selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som avanafil og en *in vitro* PDE5-hemmingspotens som er 18 % av avanafils. Omtrent 4 % av total farmakologisk aktivitet kan derfor tilskrives M4. M16-metabolitten var inaktiv overfor PDE5.

Eliminasjon
Avanafil metaboliseres i omfattende grad hos mennesker. Etter oralt inntak utskilles avanafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 63 % av gitt oral dose) og i mindre grad i urin (ca. 21 % av gitt oral dose).

Andre spesielle populasjoner
Eldre menn
Eldre pasienter (65 år eller eldre) hadde sammenlignbar eksponering med det som ses hos yngre pasienter (18–45 år). Data for forsøkspersoner over 70 år er imidlertid begrensede.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos forsøkspersoner med lett (kreatininclearance ≥ 50 – < 80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, ble farmakokinetikken til en 200 mg enkeltdose av avanafil ikke endret. Det foreligger ingen data for forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom i hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon
Forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) hadde omtrent den samme eksponering som forsøkspersoner med normal leverfunksjon når det ble gitt en 200 mg enkeltdose av avanafil.

Eksponeringen 4 timer etter dosering var lavere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon etter 200 mg avanafil. Maksimal konsentrasjon og eksponering tilsvarte det som ble observert etter at forsøkspersoner med normal leverfunksjon fikk en effektiv 100 mg avanafildose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter forekom redusert fertilitet og spermmotilitet, endret brunstsyklus og økt prosentandel av unormal sperm ved 1000 mg/kg/døgn, en dose som også forårsaket toksisitet hos de behandlede hannene og hunnene. Det ble ikke registrert påvirkning av fertilitet eller spermparametre ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (hos hannrotter 9 ganger human eksponering basert på ubundet AUC ved en dose på 200 mg). Det var ingen behandlingsrelaterte testikkelfunn hos mus eller rotter behandlet med doser opp til 600 eller 1000 mg/kg/døgn i 2 år, og ingen testikkelfunn hos hunder behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering som var 110 ganger den humane eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

Hos drektige rotter var det ingen holdepunkter for teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2 hos en forsøksperson på 60 kg). Ved en maternaltoksisk dose på 1000 mg/kg/døgn (ca. 49 ganger MRHD basert på mg/m^2) forekom redusert fostervekt uten tegn på teratogenitet. Hos drektige kaniner ble det ikke observert teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 240 mg/kg/døgn (ca. 23 ganger MRHD basert på mg/m^2). I kaninstudien ble maternaltoksisitet observert ved 240 mg/kg/døgn.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter viste avkom vedvarende redusert kroppsvekt ved doser fra 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2) og forsinket kjønnsutvikling ved 600 mg/kg/døgn (ca. 29 ganger MRHD basert på mg/m^2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Fumarsyre
Hydroksypropylcellulose
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Kalsiumkarbonat
Magnesiumstearat
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PCTFE/aluminium i esker med 2, 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/841/004-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 200 mg avanafil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.
Blekgule, ovale tabletter, preget med "200" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av erektil dysfunksjon hos voksne menn.

Seksuell stimulering er nødvendig for at Spedra skal ha effekt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Bruk hos voksne menn
Den anbefalte dosen er 100 mg tatt ved behov ca. 15-30 minutter før seksuell aktivitet (se pkt 5.1). Basert på individuell effekt og tolerabilitet, kan dosen økes til en maksimaldose på 200 mg eller reduseres til 50 mg. Maksimal anbefalt doseringsfrekvens er én gang daglig. Seksuell stimulering er nødvendig for behandlingsrespons.

Spesielle populasjoner

Eldre menn (≥ 65 år)
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter. Det foreligger begrensede data for eldre pasienter som er 70 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt). Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 30 ml/minutt, men <80 ml/minutt) som ble inkludert i fase 3-studier, hadde redusert effekt sammenlignet med de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Spedra er kontraindisert hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh grad A eller B) bør starte behandlingen med laveste effektive dose og justere doseringen basert på toleranse.

Bruk hos menn med diabetes
Dosejustering er ikke nødvendig hos diabetespasienter.

Pediatrisk populasjon
Det er ikke relevant å bruke Spedra i den pediatriske populasjonen ved indikasjonen erektil dysfunksjon.

Bruk hos pasienter som bruker andre legemidler

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) er kontraindisert (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Hos pasienter som får samtidig behandling med moderate CYP3A4-hemmere (inkludert erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil), bør maksimal anbefalt avanafildose ikke overstige 100 mg, med minst 48 timer mellom dosene (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte
Til oral bruk. Dersom Spedra tas sammen med mat kan effekten forsinkes i forhold til ved fastende tilstand (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenmonoksiddonorer (som amylnitritt) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av type 5 fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere), inkludert avanafil, med guanylatsyklasestimulatorer (slik som riociguat) er kontraindisert fordi dette potensielt kan føre til episoder med symptomatisk hypotensjon (se avsnitt 4.5).

Leger bør vurdere mulig hjerterisiko ved seksuell aktivitet hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom før Spedra foreskrives.

Bruk av avanafil er kontraindisert hos:

- Pasienter som har hatt hjerteinfarkt, slag eller livstruende arytmi de siste 6 månedene
- Pasienter med hvilehypotensjon (blodtrykk < 90/50 mmHg) eller hypertensjon (blodtrykk > 170/100 mmHg)
- Pasienter med ustabil angina, angina ved samleie eller stuvningssvikt klassifisert som New York Heart Association gruppe 2 eller høyere.

Pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt).

Pasienter som har mistet synet på ett øye grunnet non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne episoden var i forbindelse med tidligere PDE5-hemmereksponering (se pkt. 4.4).

Pasienter med kjent medfødt degenerativ retinasykdom.

Pasienter som bruker potente CYP3A4-hemmere (inkludert ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakinavir og telitromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anamnese og fysisk undersøkelse skal gjennomføres for å diagnostisere erektil dysfunksjon samt fastslå mulige underliggende årsaker, før farmakologisk behandling overveies.

Kardiovaskulær status
Før oppstart av behandling av erektil dysfunksjon skal legen vurdere pasientens kardiovaskulære status da det er en viss hjerterisiko forbundet med seksuell aktivitet (se pkt. 4.3). Avanafil har vasodilaterende egenskaper som medfører lett og forbigående blodtrykksfall (se pkt. 4.5), og dermed forsterker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3). Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortastenose, kan være følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert PDE5-hemmere.

Priapisme
Pasienter som får ereksjoner som varer 4 timer eller mer (priapisme) bør anmodes om å oppsøke legehjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles omgående kan det medføre vevsskade i penis og permanent potenstap. Avanafil bør brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomiske misdannelser i penis (som skjevstilling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) og hos pasienter med tilstander som kan disponere for priapisme (som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi).

Synsforstyrrelser
Synsforstyrrelser og tilfeller av non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) er rapportert i forbindelse med inntak av andre PDE5-hemmere. Pasienten bør rådes til å slutte å ta Spedra og kontakte lege omgående dersom plutselige synsforstyrrelser skulle oppstå (se pkt. 4.3).

Påvirkning av blødninger
In vitro-studier med humane trombocytter indikerer at PDE5-hemmere alene ikke påvirker trombocyttaggregasjon, men ved superterapeutiske doser forsterker de den aggregasjonshemmende effekten til nitrogenmonoksiddonoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes ikke PDE5-hemmere å påvirke blødningstid alene eller i kombinasjon med acetylsalisylsyre.

Det foreligger ingen sikkerhetsinformasjon vedrørende bruk av avanafil hos pasienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt magesår. Avanafil skal derfor kun gis til slike pasienter etter grundig nytte-risikovurdering.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap
Pasienter bør rådes til å slutte å ta PDE5-hemmere, inkludert avanafil, og oppsøke legehjelp omgående dersom plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap skulle oppstå. Slike hendelser, som kan ledsages av tinnitus og svimmelhet, er rapportert forbigående i forbindelse med inntak av PDE5-hemmere. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene er direkte relatert til bruk av PDE5-hemmere eller til andre faktorer.

Samtidig bruk av alfablokkere
Samtidig bruk av alfablokkere og avanafil kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter som følge av additive vasodilatoreffekter (se pkt. 4.5). Følgende bør vurderes:

- Pasienter skal være stabilisert på alfablokkerbehandling før oppstart av Spedra. Pasienter som viser hemodynamisk ustabilitet ved alfablokkerbehandling alene har økt risiko for symptomatisk hypotensjon ved samtidig bruk av avanafil.
- Hos pasienter som er stabilisert på alfablokkerbehandling skal avanafil innledes med laveste dose på 50 mg.

- Hos pasienter som allerede tar en optimalisert dose av Spedra bør alfablokkerbehandling innledes med laveste dose. Trinnvis økning av alfablokkerdosen kan være forbundet med ytterligere blodtrykksfall ved bruk av avanafil.
- Sikkerheten ved kombinert bruk av avanafil og alfablokkere kan påvirkes av andre variabler, inkludert intravaskulært væsketap og andre antihypertensiva.

Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere
Samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere, som ketokonazol eller ritonavir, er kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av Spedra og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter bør informeres om at de ikke skal ta Spedra i slike kombinasjoner.

Samtidig bruk av alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5). Pasienter bør informeres om at samtidig bruk av avanafil og alkohol kan øke sannsynligheten for hypotensjon, svimmelhet eller synkope. Leger bør også informere pasientene om hva de skal gjøre ved eventuelle symptomer på postural hypotensjon.

Ikke undersøkte populasjoner
Avanafil er ikke undersøkt hos pasienter med erektil dysfunksjon som skyldes ryggmargsskade eller andre nevrologiske sykdommer eller hos personer med sterkt nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensiale for farmakodynamiske interaksjoner med avanafil
Nitrater
Avanafil er vist å forsterke nitraters hypotensive effekt sammenlignet med placebo hos friske forsøkspersoner. Dette antas å skyldes kombinert effekt av nitrater og avanafil på nitrogenoksid/cGMP-systemet. Bruk av avanafil hos pasienter som bruker noen form for organisk nitrat eller nitrogenoksiddonor (som amylnitritt) er derfor kontraindisert. Hos en pasient som har tatt avanafil de siste 12 timene, hvor bruk av nitrat anses medisinsk påkrevd ved en livstruende situasjon, er sannsynligheten for et signifikant og potensielt farlig blodtrykksfall økt. Under slike omstendigheter bør nitrater likevel kun gis under tett medisinsk tilsyn med relevant hemodynamisk overvåkning (se pkt. 4.3).

Legemidler som reduserer systemisk blodtrykk
Som vasodilator kan avanafil redusere systemisk blodtrykk. Ved bruk av Spedra i kombinasjon med et annet legemiddel som reduserer systemisk blodtrykk, kan den additive effekten medføre symptomatisk hypotensjon (f.eks. svimmelhet, ørhet, synkope eller nærsynkope). I kliniske fase III-studier forekom ikke hendelsen "hypotensjon", men det ble observert enkelte episoder av "svimmelhet" (se pkt. 4.8). Det ble observert én episode av "synkope" med placebo og én episode med 100 mg avanafil i de kliniske fase III-studiene.

Pasienter med blokkert blodstrøm fra venstre ventrikkel (f.eks. aortastenose, idiopatisk hypertrofisk subaortastenose) og de med alvorlig svekket autonom blodtrykkskontroll, kan være spesielt følsomme for virkningen av vasodilatorer, inkludert avanafil.

Alfablokkere
Hemodynamiske interaksjoner med doksazosin og tamsulosin ble undersøkt hos friske forsøkspersoner i en studie med krysset design og to perioder. Hos pasienter som fikk stabil doksazosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 2,5 mmHg og 6,0 mmHg. Totalt 7/24 forsøkspersoner fikk verdier eller reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som fikk stabil tamsulosinbehandling var placebo-fratrukket gjennomsnittlig maksimal reduksjon i stående og liggende systolisk blodtrykk etter avanafildosering henholdsvis 3,6 mmHg og 3,1 mmHg, og 5/24 forsøkspersoner fikk blodtrykksverdier eller -reduksjoner fra baseline av potensiell klinisk signifikans etter avanafildosering (se pkt. 4.4). Det var ingen rapporter om synkope eller andre alvorlige bivirkninger forbundet med blodtrykksfall i noen av kohortene med forsøkspersoner.

Andre antihypertensiva enn alfablokkere
En klinisk studie ble gjennomført for å vurdere avanafils forsterkende effekt på utvalgte antihypertensivas (amlodipin og enalapril) blodtrykkssenkende effekt. Sammenlignet med placebo viste resultatene en gjennomsnittlig maksimal reduksjon i liggende blodtrykk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin når avanafil ble gitt samtidig. Det var en statistisk signifikant forskjell i maksimal reduksjon fra baseline i liggende diastolisk blodtrykk kun med enalapril og avanafil, som returnerte til baseline 4 timer etter avanafildosen. I begge kohorter var det én forsøksperson som fikk et blodtrykksfall uten symptomer på hypotensjon, som gikk over innen 1 time etter inntreden. Avanafil påvirket ikke farmakokinetikken til amlodipin, men amlodipin økte maksimal og total eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

Alkohol
Inntak av alkohol i kombinasjon med avanafil kan øke potensialet for symptomatisk hypotensjon. I en enkeltdosestudie med treveis krysset design som evaluerte friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig maksimal reduksjon i diastolisk blodtrykk signifikant større etter avanafil gitt i kombinasjon med alkohol enn etter avanafil alene (3,2 mmHg) eller alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

Andre behandlinger mot erektil dysfunksjon
Sikkerhet og effekt ved bruk av kombinasjoner av avanafil og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon er ikke undersøkt (se pkt. 4.4).

Effekter av andre substanser på avanafil
Avanafil er et substrat for og metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Studier har vist at legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke avanafileksponeringen (se pkt. 4.2).

CYP3A4-hemmere
Ketokonazol (400 mg daglig), en selektiv og svært potent CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og eksponering (AUC) henholdsvis 3 ganger og 14 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Ritonavir (600 mg to ganger daglig), en svært potent CYP3A4-hemmer, som også hemmer CYP2C9, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 13 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 9 timer etter en 50 mg enkeltdose av avanafil. Andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, vorikonazol, klaritromycin, nefazodon, sakinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telitromycin) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er samtidig bruk av avanafil og potente CYP3A4-hemmere kontraindisert (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erytromycin (500 mg to ganger daglig), en moderat CYP3A4-hemmer, økte avanafils C_{max} og AUC ca. 2 ganger og 3 ganger og forlenget avanafils halveringstid til ca. 8 timer etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Andre moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil) forventes å ha tilsvarende effekt. Følgelig er maksimal anbefalt avanafildose 100 mg, som ikke skal overstige én gang hver 48. time, for pasienter som samtidig tar moderate CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.2).

Selv om spesifikke interaksjoner ikke er undersøkt, er det sannsynlig at andre CYP3A4-hemmere, inkludert grapefruktjuice, vil øke avanafileksponeringen. Pasienter bør rådes til å unngå grapefruktjuice de siste 24 timer før de tar avanafil.

CYP3A4-substrat
Amlodipin (5 mg daglig) økte avanafils C_{max} og AUC med henholdsvis ca. 28 % og 60 % etter en 200 mg enkeltdose av avanafil. Disse eksponeringsendringene anses ikke klinisk signifikante. Det var ingen effekt av en enkeltdose av avanafil på amlodipins plasmanivå.

Selv om spesifikke interaksjoner mellom avanafil og rivaroksaban og apiksaban (CYP3A4-substrater) ikke er undersøkt, forventes ingen interaksjoner.

Cytokrom P450-induktorer
Potensiell effekt av CYP-induktorer, spesielt CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital og rifampicin), på avanafils farmakokinetikk og effekt er ikke undersøkt. Samtidig bruk av avanafil og en CYP-induktor er ikke anbefalt da det kan redusere avanafils effekt.

Effekter av avanafil på andre legemidler
Cytokrom P450-hemming
I *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har avanafil vist et ubetydelig potensiale for legemiddelinteraksjoner med CYP1A1/2, 2A6, 2B6 og 2E1. Avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) har også vist minimal hemming av CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Basert på disse data forventes ikke avanafil å ha noen signifikant effekt på andre legemidler som metaboliseres av disse enzymene.

Etter at *in vitro*-data identifiserte potensielle avanafilinteraksjoner med CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste ytterligere kliniske studier med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaksjoner med CYP 2C19, 2C8/9 og 2D6.

Cytokrom P450-induksjon
Potensiell induksjon av CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 forårsaket av avanafil undersøkt i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potensielle kliniske interaksjoner ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Transportproteiner
In vitro-resultater viste at avanafil hadde et svakt potensiale for å fungere som P-gp-substrat og P-gp-hemmer med digoksin som substrat, ved konsentrasjoner lavere enn den beregnede intestinale konsentrasjonen. Avanafils potensiale til å interferere med transporten av andre legemidler mediert av P-gp er ikke kjent.

Med utgangspunkt i in vitro data kan avanafil, ved klinisk relevante konsentrasjoner, være en BCRP-hemmer. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er avanafil ikke en OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3- og BSEP hemmer.

Virkningen av avanafil på andre transportproteiner er ukjent.

Riociguat
Prekliniske studier viste at PDE5-hemmere i kombinasjon med riociguat hadde en additiv effekt mht. å senke det systemiske blodtrykket. I kliniske studier har riociguat vist seg å øke PDE5-hemmeres hypotensive effekt. Det ble ikke vist noen gunstig klinisk effekt i populasjonen som ble studert. Bruk av riociguat sammen med PDE5-hemmere, herunder avanafil, er kontraindisert (se avsnitt 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Spedra er ikke indisert til bruk hos kvinner.

Det foreligger ingen data på bruk av avanafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming
Det foreligger ingen data på bruk av avanafil ved amming.

Fertilitet
Det var ingen effekt på spermmotilitet eller -morfologi etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende spermatogenese hos friske, voksne menn og voksne menn med lett ED.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Spedra har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da svimmelhet og endret syn er rapportert i kliniske studier med avanafil, bør pasienter gjøre seg kjent med hvordan de reagerer på Spedra før de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerhetsprofilen til Spedra er basert på 2436 forsøkspersoner eksponert for avanafil i det kliniske utviklingsprogrammet. De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hodepine, rødming, tett nese og bihuler samt ryggsmerter. Totalt forekom uønskede hendelser og bivirkninger hos avanafilbehandlede forsøkspersoner hyppigere hos forsøkspersoner med en kroppsmasseindeks (BMI) <25 (forsøkspersoner med normal BMI).

I den kliniske langtidsstudien falt prosentandelen av pasienter som fikk bivirkninger ved økende eksponeringstid.

Bivirkningstabell
Tabellen nedenfor lister opp bivirkningene som er observert i placebokontrollerte kliniske studier i samsvar med MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 to < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1,000 to < 1/100), sjeldne (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), svært sjeldne (< 1/10,000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Influensa Nasofaryngitt
Forstyrrelser i immunsystemet			Sesongbetont allergi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Urinsyregikt
Psykiatriske lidelser			Søvnløshet Prematur ejakulasjon Upassende affekt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Søvnighet Bihulerelatert hodepine	Psykomotorisk hyperaktivitet
Øyesykdommer		Tåkesyn	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	Angina pectoris Takykardi
Karsykdommer	Rødming	Hetetokter	Hypertensjon

Bivirkning (foretrukket MedDRA-betegnelse)			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nesetetthet	Tette bihuler Dyspné ved anstrengelse	Rhinoré Tette øvre luftveier
Gastrointestinale sykdommer		Dyspepsi Kvalme Oppkast Ubehag i magen	Munntørrhet Gastritt Smerter i nedre abdomen Diaré
Hud- og underhudssykdommer			Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter Stramme muskler	Smerter i siden Myalgi Muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier			Pollakisuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Penisforstyrrelser Spontan penisereksjon Genitalkløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet	Asteni Brystsmerter Influensaliknende sykdom Perifert ødem
Undersøkelser		Økte leverenzymer Unormalt elektrokardiogram Økt puls	Økt blodtrykk Blod i urinen Hjertebilyder Økt prostataspesifikt antigen Vektøkning Økt bilirubin i blodet Økt kreatinin i blodet Økt kroppstemperatur

<u>Beskrivelse av utvalgte bivirkninger observert med andre PDE5-hemmere</u>
Non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION) og plutselig tap av hørsel er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil (se pkt. 4.4).

Priapisme er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere. Ingen tilfeller ble rapportert i kliniske studier av avanafil.

Hematuri, hematospermi og penisblødning er rapportert hos et lite antall etter markedsføring og i kliniske studier med andre PDE5-hemmere.

Hypotensjon er rapportert etter markedsføring av andre PDE5-hemmere, og svimmelhet, et symptom ofte forårsaket av blodtrykksfall, er rapportert i kliniske studier med avanafil (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opp til 800 mg avanafil er gitt til friske forsøkspersoner, og gjentatte døgndoser opp til 300 mg er gitt til pasienter. Bivirkningene tilsvarte de som ble sett ved lavere doser, men insidensen og alvorlighetsgraden var høyere.

Ved eventuell overdosering gis standard støttebehandling ved behov. Nyredialyse antas ikke å øke clearance da avanafil har høy plasmaproteinbindingsgrad og ikke utskilles i urin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot erektil dysfunksjon.
ATC-kode: G04BE10.

Virkningsmekanisme
Avanafil er en svært selektiv og potent, reversibel hemmer av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-spesifikk fosfodiesterase type 5. Når seksuell stimulering medfører lokal frisetting av nitrogenoksid, gir PDE5-hemming forårsaket av avanafil økt nivå av cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører relaksasjon av glatt muskulatur og tilstrømming av blod til penisvev, som gir en ereksjon. Avanafil har ingen effekt i fravær av seksuell stimulering.

Farmakodynamiske effekter
In vitro-studier har vist at avanafil er svært selektiv for PDE5. Det har kraftigere effekt på PDE5 enn på andre kjente fosfodiesteraser (> 100 ganger for PDE6, > 1000 ganger for PDE4, PDE8 og PDE10, > 5000 ganger for PDE2 og PDE7, > 10 000 ganger for PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). Avanafil har > 100 ganger kraftigere effekt på PDE5 enn PDE6, som finnes i retina og er ansvarlig for fototransduksjon. Den ca. 20 000 ganger høyere selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3, et enzym som finnes i hjerte og blodårer, er viktig fordi PDE3 er involvert i kontroll av hjertets kontraktilitet.

I en studie med penil pletysmografi (RigiScan) ga avanafil 200 mg ereksjon ansett som tilstrekkelig for penetrasjon (60 % rigiditet ved RigiScan) hos noen menn så tidlig som 20 minutter etter dosering, og samlet respons på avanafil hos disse forsøkspersonene var statistisk signifikant, sammenlignet med placebo, i tiden 20–40 minutter.

Klinisk effekt og sikkerhet
I kliniske studier ble avanafil undersøkt med hensyn til påvirkning av evnen til å få og beholde en ereksjon som er tilstrekkelig for tilfredsstillende seksuell aktivitet hos menn med erektil dysfunksjon (ED). Avanafil ble undersøkt i 4 randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, parallellgruppestudier med inntil 3 måneders varighet hos en generell populasjon med ED, hos pasienter med type 1 eller type 2 diabetes og ED og hos pasienter med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi. Den fjerde studien undersøkte tidspunktet for når avanafils effekt inntrådte for to ulike doser (100 og 200 mg). Dette ble undersøkt ved å se på hvilken andel av samleieforsøk som førte til gjennomført samleie per forsøksperson. Totalt 1774 pasienter fikk avanafil, som ble tatt ved behov i doser på henholdsvis 50 mg (en studie), 100 mg og 200 mg (fire studer). Pasienter ble instruert om å ta 1 dose studiemedisin ca. 30 minutter før de innledet seksuell aktivitet. I den fjerde studien ble pasienter oppmuntret til å gjennomføre samleie ca. 15 minutter etter

at de hadde inntatt sin dose, for å vurdere avanafils ereksjonsfremmende virkning når legemiddelet tas ved behov med doser på 100 og 200 mg.

I tillegg ble en undergruppe av pasientene inkludert i en åpen forlengelsesstudie hvor 493 pasienter fikk avanafil i minst 6 måneder og 153 pasienter fikk avanafil i minst 12 måneder. Pasientene ble først tildelt avanafil 100 mg og kunne når som helst senere i studien be om å få sin avanafildose økt til 200 mg eller redusert til 50 mg basert på individuell behandlingsrespons.

I alle studiene ble det observert statistisk signifikant bedring av alle primære effektmål ved alle tre doser av avanafil sammenlignet med placebo. Disse forskjellene vedvarte ved langtidsbehandling (i følge studier hos den generelle populasjonen med ED, hos diabetikere som har ED og hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi, samt i den åpne forlengelsesstudien).

I den generelle populasjonen med ED var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 47 %, 58 % og 59 % i avanafilgruppene med henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 28 % for placebo.

Hos menn med enten type 1 eller type 2 diabetes mellitus var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 34 % og 40 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 21 % i placebogruppen.

Hos menn med ED som følge av bilateral nervebesparende radikal prostatektomi var gjennomsnittlig prosentandel av forsøk som endte i gjennomført samleie ca. 23 % og 26 % i avanafilgruppene med henholdsvis 100 mg og 200 mg, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I studien som undersøkte hvor lang tid det tar før effekten inntrer, viste avanafil statistisk signifikant forbedring i variabelen for primær effekt (gjennomsnittlig andel vellykket respons per forsøksperson etter tid etter inntak av dosen, til Sexual Encounter Profile 3 - SEP3) sammenliknet med placebo. Det ble registrert gjennomført samleie i 24,71 % av samleieforsøkene for dosen på 100 mg og i 28,18 % av samleieforsøkene for dosen på 200 mg ca. 15 minutter etter dosering, sammenliknet med gjennomført samleie i 13,78 % av samleieforsøkene for placeboen.

I alle de pivotale studiene av avanafil var prosentandelen av forsøk som endte i gjennomført samleie signifikant høyere for alle doser av avanafil sammenlignet med placebo for forsøk ved alle undersøkte tidspunkter etter dosering.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Spedra i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved erektil dysfunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Avanafil absorberes raskt etter oralt inntak, med en median T_{max} på 30 til 45 minutter. Farmakokinetikken er proporsjonal med dosen i det anbefalte doseområdet. Det elimineres hovedsakelig ved levermetabolisme (hovedsakelig CYP3A4). Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol og ritonavir) er forbundet med økt plasmaeksponering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6–17 timer.

Absorpsjon
Avanafil absorberes raskt. Maksimal observert plasmakonsentrasjon nås innen 0,5 til 0,75 timer etter oral dosering i fastende tilstand. Når avanafil tas sammen med et fettrikt måltid reduseres absorbsjonshastigheten med en gjennomsnittlig forsinkelse i T_{max} på 1,25 timer og en gjennomsnittlig reduksjon i C_{max} på 39 % (200 mg). Det var ingen effekt på eksponeringsgraden (AUC). De små endringene i avanafils C_{max} anses å ha minimal klinisk signifikans.

Distribusjon
Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbinding er uavhengig av total virkestoffkonsentrasjon, alder, nyre- og leverfunksjon. Det er ikke vist akkumulering av avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to ganger daglig i 7 dager. Basert på målinger av avanafil i sæd hos friske forsøkspersoner 45–90 minutter etter dosering, vil det være mindre enn 0,0002 % av en gitt dose i sæd hos pasienter.

Biotransformasjon
Avanafil elimineres hovedsakelig av de mikrosomale isoenzymene CYP3A4 (hovedsakelig) og CYP2C9 (mindre grad) i lever. Plasmakonsentrasjonen av de viktigste sirkulerende metabolittene, M4 og M16, er ca. 23 % og 29 % av modersubstansens. M4-metabolitten har en tilsvarende selektivitetsprofil overfor fosfodiesterase som avanafil og en *in vitro* PDE5-hemmingspotens som er 18 % av avanafils. Omtrent 4 % av total farmakologisk aktivitet kan derfor tilskrives M4. M16-metabolitten var inaktiv overfor PDE5.

Eliminasjon
Avanafil metaboliseres i omfattende grad hos mennesker. Etter oralt inntak utskilles avanafil som metabolitter hovedsakelig i fæces (ca. 63 % av gitt oral dose) og i mindre grad i urin (ca. 21 % av gitt oral dose).

Andre spesielle populasjoner
Eldre menn
Eldre pasienter (65 år eller eldre) hadde sammenlignbar eksponering med det som ses hos yngre pasienter (18–45 år). Data for forsøkspersoner over 70 år er imidlertid begrensede.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos forsøkspersoner med lett (kreatininclearance ≥ 50 – < 80 ml/minutt) og moderat (kreatininclearance ≥ 30 - < 50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon, ble farmakokinetikken til en 200 mg enkeltdose av avanafil ikke endret. Det foreligger ingen data for forsøkspersoner med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom i hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon
Forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) hadde omtrent den samme eksponering som forsøkspersoner med normal leverfunksjon når det ble gitt en 200 mg enkeltdose av avanafil.

Eksponeringen 4 timer etter dosering var lavere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) enn hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon etter 200 mg avanafil. Maksimal konsentrasjon og eksponering tilsvarte det som ble observert etter at forsøkspersoner med normal leverfunksjon fikk en effektiv 100 mg avanafildose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

I en studie av fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter forekom redusert fertilitet og spermmotilitet, endret brunstsyklus og økt prosentandel av unormal sperm ved 1000 mg/kg/døgn, en dose som også forårsaket toksisitet hos de behandlede hannene og hunnene. Det ble ikke registrert påvirkning av fertilitet eller spermparametre ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (hos hannrotter 9 ganger human eksponering basert på ubundet AUC ved en dose på 200 mg). Det var ingen behandlingsrelaterte testikkelfunn hos mus eller rotter behandlet med doser opp til 600 eller 1000 mg/kg/døgn i 2 år, og ingen testikkelfunn hos hunder behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering som var 110 ganger den humane eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

Hos drektige rotter var det ingen holdepunkter for teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2 hos en forsøksperson på 60 kg). Ved en maternaltoksisk dose på 1000 mg/kg/døgn (ca. 49 ganger MRHD basert på mg/m^2) forekom redusert fostervekt uten tegn på teratogenitet. Hos drektige kaniner ble det ikke observert teratogenitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet ved doser opp til 240 mg/kg/døgn (ca. 23 ganger MRHD basert på mg/m^2). I kaninstudien ble maternaltoksisitet observert ved 240 mg/kg/døgn.

I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter viste avkom vedvarende redusert kroppsvekt ved doser fra 300 mg/kg/døgn (ca. 15 ganger MRHD basert på mg/m^2) og forsinket kjønnsutvikling ved 600 mg/kg/døgn (ca. 29 ganger MRHD basert på mg/m^2).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Fumarsyre
Hydroksypropylcellulose
Lavsubstituert hydroksypropylcellulose
Kalsiumkarbonat
Magnesiumstearat
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PCTFE/aluminium i esker med 2, 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/841/008-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Tyskland

eller

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen seks måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 50 mg tabletter
avanafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg avanafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 tabletter
8 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Spedra 50 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 50 mg tabletter
avanafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 100 mg tabletter
avanafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 100 mg avanafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 tabletter
4 tabletter
8 tabletter
12 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Spedra 100 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 100 mg tabletter
avanafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 200 mg tabletter
avanafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 200 mg avanafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

4 tabletter
8 tabletter
12 tabletter
2 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Spedra 200 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Spedra 200 mg tabletter
avanafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Spedra 50 mg tabletter

Avanafil

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Spedra
3. Hvordan du bruker Spedra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spedra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot

Spedra inneholder virkestoffet avanafil. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles PDE5-hemmere (fosfodiesterase type 5-hemmere). Spedra er en behandling for voksne menn som lider av erektil dysfunksjon (også kjent som impotens). Dette innebærer at du ikke kan få eller beholde en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Spedra virker ved å få blodårene i penis til å slappe av. Dette øker blodtilførselen til penis, og bidrar til at den kan holde seg hard og erigert når du blir seksuelt opphisset. Spedra kurerer ikke tilstanden din.

Det er viktig å være oppmerksom på at Spedra kun virker hvis du er seksuelt stimulert. Du og partneren din må fortsatt ha forspill for å bli klare for sex – på samme måte som dere ville ha hatt dersom du ikke tok et legemiddel for å hjelpe deg.

Spedra hjelper ikke dersom du ikke har erektil dysfunksjon. Spedra er ikke for kvinner.

2. Hva du må vite før du bruker Spedra

Bruk ikke Spedra:

- dersom du er allergisk overfor avanafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Spedra kan øke virkningen av disse legemidlene og gi et blodtrykksfall som kan være farlig

- dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir
- dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin
- dersom du har et alvorlig hjerteproblem
- dersom du har hatt slag eller hjerteinfarkt de siste 6 månedene
- dersom du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med legemidler
- dersom du har brystsmerter (angina) eller du får brystsmerter i forbindelse med samleie
- dersom du har et alvorlig lever- eller nyreproblem
- dersom du har synstap på ett øye som følge av at det ikke kommer nok blod til øyet (non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati [NAION])
- dersom du har visse alvorlige øyeproblemer i familien din (som retinitis pigmentosa)
- Dersom du tar riociguat. Dette er et legemiddel som benyttes for å behandle pulmonal arteriell hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene, og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene som følge av blodpropp. PDE5-hemmere har vist seg å øke dette legemiddelets blodtrykksenkende effekt. Hvis du tar riociguat eller er usikker, ta det opp med legen din.

Bruk ikke Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra:
- dersom du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for deg å ha samleie
- dersom du lider av priapisme, som er en langvarig ereksjon som varer i 4 timer eller mer. Dette kan oppstå hos menn med tilstander som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi
- dersom du har en fysisk tilstand som påvirker fasongen til penis (som skjevstilling, Peyronies sykdom eller kavernøs fibrose)
- dersom du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt magesår.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

<u>Syns- eller hørselsproblemer</u>
Noen menn som tar legemidler som Spedra, har fått syns- og hørselsproblemer – se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4 for mer detaljer. Det er ikke kjent om disse problemene er direkte relatert til Spedra, andre sykdommer du kan ha eller en kombinasjon av faktorer.

Barn og ungdom

Spedra skal ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Spedra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Spedra kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Spedras virkemåte.

Spesielt skal du informere legen din og ikke ta Spedra dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Det er vist at Spedra øker virkningen av disse legemidlene og gir et blodtrykksfall som kan være farlig. Bruk heller ikke Spedra dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin (se begynnelsen av avsnitt 2 under "Bruk ikke Spedra").

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- såkalte "alfablokkere" – mot prostataproblemer eller til reduksjon av høyt blodtrykk
- legemidler mot uregelmessig hjerterytme ("arytmi"), som kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol
- antibiotika mot infeksjoner, som erytromycin
- fenobarbital eller primidon – mot epilepsi
- karbamazepin – mot epilepsi, for å stabilisere humøret eller mot visse typer smerter
- andre legemidler som kan redusere nedbrytningen av Spedra i kroppen ("moderate CYP3A4-hemmere"), inkludert amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil
- riociguat.

Bruk ikke Spedra sammen med andre behandlinger mot erektil dysfunksjon, som sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Fertilitet

Det var ingen påvirkning av sædcellers bevegelser eller struktur etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende sædcellers utvikling hos friske, voksne menn og voksne menn med lett erektil dysfunksjon.

Inntak av Spedra sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan øke effekten av legemidlet og bør unngås de siste 24 timer før inntak av Spedra.

Samtidig inntak av alkohol og Spedra kan øke pulsen og senke blodtrykket. Du kan bli svimmel (spesielt når du reiser deg opp), få hodepine eller få hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank). Alkoholinntak kan også redusere evnen til å få ereksjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Spedra kan gi svimmelhet eller påvirke synet. Ikke kjør, sykle eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

3. Hvordan du bruker Spedra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den abefalte dosen er en 100 mg tablett ved behov. Du skal ikke ta Spedra mer enn én gang daglig. Rådfør deg med legen dersom du mener at virkningen av Spedra er for kraftig eller for svak. Han/hun kan forslå at du bytter til en annen dose av dette legemidlet. Dosejustering kan også være nødvendig dersom Spedre brukes sammen med visse andre legemidler. Dersom du tar et legemiddel som erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir eller verapamil ("moderate CYP3A4-hemmere"), er anbefalt dose av Spedra en 100 mg tablett, med minst 2 døgn mellom dosene.

Du bør ta Spedra ca. 30 minutter før du skal ha samleie. Husk at Spedra kan hjelpe deg å få ereksjon kun hvis du er seksuelt stimulert.

Spedra kan tas med eller uten mat. Dersom det tas sammen med mat kan det ta lengre tid før det virker.

Dersom du tar for mye av Spedra

Informer legen din omgående dersom du tar for mye av Spedra. Du kan få flere bivirkninger enn vanlig og de kan være verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av Spedra.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan trenge akutt medisinsk behandling:
- en ereksjon som ikke vil forsvinne ("priapisme"). Dersom du får en ereksjon som varer mer enn 4 timer, må dette behandles så raskt som mulig, ellers kan det oppstå varige skader i penis (inkludert manglende evne til å få ereksjoner)
- tåkesyn
- plutselig synsreduksjon eller synstap på ett eller begge øyne
- plutselig hørselsreduksjon eller hørselsstap (noen ganger kan du også føle deg svimmel eller få øresus).

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene over.

Andre bivirkninger omfatter:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- hodepine
- rødming
- nesetetthet

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- svimmelhet
- søvnighet eller kraftig tretthet
- tette bihuler
- ryggsmerter
- hetetokter
- åndenød ved fysisk aktivitet
- hjerterytmeforandringer som ses på en hjerteregistrering (EKG)
- økt hjerterytme
- hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank)
- fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast
- tåkesyn
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- influensa
- influensaliknende sykdom
- tett eller rennende nese
- høysnue
- tett nese, tette bihuler eller tette øvre luftveier der hvor luften føres inn til lungene
- urinsyregikt

- søvnløshet
- for tidlig sædavgang
- føle seg rar
- manglende evne til å holde seg i ro
- brystsmerter
- alvorlige brystsmerter
- raske hjerteslag
- høyt blodtrykk
- munntørrhet
- magesmerter eller halsbrann
- smerter eller ubehag i nedre del av magen
- diaré
- utslett
- smerter i nedre del av ryggen eller siden av nedre del av brystkassen
- muskelsmerter
- muskelspasmer
- hyppig vannlating
- penisforstyrrelser
- spontan ereksjon uten seksuell stimulering
- kløe i og rundt kjønnsorganene
- svakhetsfølelse eller tretthetsfølelse hele tiden
- hevelser i føttene eller anklene
- økt blodtrykk
- rosa eller rød urin, blod i urinen
- unormale bilyder fra hjertet
- unormalt blodprøvesvar for en prostataprøve som kalles "PSA"
- unormalt blodprøvesvar for bilirubin, et stoff som dannes ved normal nedbrytning av røde blodceller
- unormalt blodprøvesvar for kreatinin, et stoff som utskilles i urin, og et mål for nyrefunksjon
- vektøkning
- feber

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Spedra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP"/"Utl.dato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Spedra

- Virkestoff er avanafil. Hver tablett inneholder 50 mg avanafil.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, kalsiumkarbonat, magnesiumstearat og gult jernoksid (E172).

Hvordan Spedra ser ut og innholdet i pakningen

Spedra er en blekgul, oval tablett, merket med "50" på den ene siden. Tablettene leveres i blisterpakninger inneholdende 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg, Luxemburg.

Tilvirker:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Tyskland

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

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 Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

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

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

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

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

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Spedra 100 mg tabletter

Avanafil

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Spedra
3. Hvordan du bruker Spedra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spedra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot

Spedra inneholder virkestoffet avanafil. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles PDE5-hemmere (fosfodiesterase type 5-hemmere). Spedra er en behandling for voksne menn som lider av erektil dysfunksjon (også kjent som impotens). Dette innebærer at du ikke kan få eller beholde en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Spedra virker ved å få blodårene i penis til å slappe av. Dette øker blodtilførselen til penis, og bidrar til at den kan holde seg hard og erigert når du blir seksuelt opphisset. Spedra kurerer ikke tilstanden din.

Det er viktig å være oppmerksom på at Spedra kun virker hvis du er seksuelt stimulert. Du og partneren din må fortsatt ha forspill for å bli klare for sex – på samme måte som dere ville ha hatt dersom du ikke tok et legemiddel for å hjelpe deg.

Spedra hjelper ikke dersom du ikke har erektil dysfunksjon. Spedra er ikke for kvinner.

2. Hva du må vite før du bruker Spedra

Bruk ikke Spedra:

- dersom du er allergisk overfor avanafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Spedra kan øke virkningen av disse legemidlene og gi et blodtrykksfall som kan være farlig

- dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir
- dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin
- dersom du har et alvorlig hjerteproblem
- dersom du har hatt slag eller hjerteinfarkt de siste 6 månedene
- dersom du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med legemidler
- dersom du har brystsmerter (angina) eller du får brystsmerter i forbindelse med samleie
- dersom du har et alvorlig lever- eller nyreproblem
- dersom du har synstap på ett øye som følge av at det ikke kommer nok blod til øyet (non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati [NAION])
- dersom du har visse alvorlige øyeproblemer i familien din (som retinitis pigmentosa)
- Dersom du tar riociguat. Dette er et legemiddel som benyttes for å behandle pulmonal arteriell hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene, og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene som følge av blodpropp. PDE5-hemmere har vist seg å øke dette legemiddelets blodtrykksenkende effekt. Hvis du tar riociguat eller er usikker, ta det opp med legen din.

Bruk ikke Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra:
- dersom du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for deg å ha samleie
- dersom du lider av priapisme, som er en langvarig ereksjon som varer i 4 timer eller mer. Dette kan oppstå hos menn med tilstander som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi
- dersom du har en fysisk tilstand som påvirker fasongen til penis (som skjevstilling, Peyronies sykdom eller kavernøs fibrose)
- dersom du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt magesår.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

<u>Syns- eller hørselsproblemer</u>
Noen menn som tar legemidler som Spedra, har fått syns- og hørselsproblemer – se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4 for mer detaljer. Det er ikke kjent om disse problemene er direkte relatert til Spedra, andre sykdommer du kan ha eller en kombinasjon av faktorer.

Barn og ungdom

Spedra skal ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Spedra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Spedra kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Spedras virkemåte.

Spesielt skal du informere legen din og ikke ta Spedra dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Det er vist at Spedra øker virkningen av disse legemidlene og gir et blodtrykksfall som kan være farlig. Bruk heller ikke Spedra dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin (se begynnelsen av avsnitt 2 under "Bruk ikke Spedra").

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- såkalte "alfablokkere" – mot prostataproblemer eller til reduksjon av høyt blodtrykk
- legemidler mot uregelmessig hjerterytme ("arytmi"), som kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol
- antibiotika mot infeksjoner, som erytromycin
- fenobarbital eller primidon – mot epilepsi
- karbamazepin – mot epilepsi, for å stabilisere humøret eller mot visse typer smerter
- andre legemidler som kan redusere nedbrytningen av Spedra i kroppen ("moderate CYP3A4-hemmere"), inkludert amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil
- riociguat.

Bruk ikke Spedra sammen med andre behandlinger mot erektil dysfunksjon, som sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Fertilitet

Det var ingen påvirkning av sædcellers bevegelser eller struktur etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende sædcellers utvikling hos friske, voksne menn og voksne menn med lett erektil dysfunksjon.

Inntak av Spedra sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan øke effekten av legemidlet og bør unngås de siste 24 timer før inntak av Spedra.

Samtidig inntak av alkohol og Spedra kan øke pulsen og senke blodtrykket. Du kan bli svimmel (spesielt når du reiser deg opp), få hodepine eller få hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank). Alkoholinntak kan også redusere evnen til å få ereksjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Spedra kan gi svimmelhet eller påvirke synet. Ikke kjør, sykle eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

3. Hvordan du bruker Spedra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den abefalte dosen er en 100 mg tablett ved behov. Du skal ikke ta Spedra mer enn én gang daglig. Rådfør deg med legen dersom du mener at virkningen av Spedra er for kraftig eller for svak. Han/hun kan forslå at du bytter til en annen dose av dette legemidlet. Dosejustering kan også være nødvendig dersom Spedre brukes sammen med visse andre legemidler. Dersom du tar et legemiddel som erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir eller verapamil ("moderate CYP3A4-hemmere"), er anbefalt dose av Spedra en 100 mg tablett, med minst 2 døgn mellom dosene.

Du bør ta Spedra ca. 15-30 minutter før du skal ha samleie. Husk at Spedra kan hjelpe deg å få ereksjon kun hvis du er seksuelt stimulert.

Spedra kan tas med eller uten mat. Dersom det tas sammen med mat kan det ta lengre tid før det virker.

Dersom du tar for mye av Spedra

Informer legen din omgående dersom du tar for mye av Spedra. Du kan få flere bivirkninger enn vanlig og de kan være verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av Spedra.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan trenge akutt medisinsk behandling:
- en ereksjon som ikke vil forsvinne ("priapisme"). Dersom du får en ereksjon som varer mer enn 4 timer, må dette behandles så raskt som mulig, ellers kan det oppstå varige skader i penis (inkludert manglende evne til å få ereksjoner)
- tåkesyn
- plutselig synsreduksjon eller synstap på ett eller begge øyne
- plutselig hørselsreduksjon eller hørselsstap (noen ganger kan du også føle deg svimmel eller få øresus).

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene over.

Andre bivirkninger omfatter:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- hodepine
- rødming
- nesetetthet

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- svimmelhet
- søvnighet eller kraftig tretthet
- tette bihuler
- ryggsmerter
- hetetokter
- åndenød ved fysisk aktivitet
- hjerterytmeforandringer som ses på en hjerteregistrering (EKG)
- økt hjerterytme
- hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank)
- fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast
- tåkesyn
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- influensa
- influensaliknende sykdom
- tett eller rennende nese
- høysnue
- tett nese, tette bihuler eller tette øvre luftveier der hvor luften føres inn til lungene
- urinsyregikt

- søvnløshet
- for tidlig sædavgang
- føle seg rar
- manglende evne til å holde seg i ro
- brystsmerter
- alvorlige brystsmerter
- raske hjerteslag
- høyt blodtrykk
- munntørrhet
- magesmerter eller halsbrann
- smerter eller ubehag i nedre del av magen
- diaré
- utslett
- smerter i nedre del av ryggen eller siden av nedre del av brystkassen
- muskelsmerter
- muskelspasmer
- hyppig vannlating
- penisforstyrrelser
- spontan ereksjon uten seksuell stimulering
- kløe i og rundt kjønnsorganene
- svakhetsfølelse eller tretthetsfølelse hele tiden
- hevelser i føttene eller anklene
- økt blodtrykk
- rosa eller rød urin, blod i urinen
- unormale bilyder fra hjertet
- unormalt blodprøvesvar for en prostataprøve som kalles "PSA"
- unormalt blodprøvesvar for bilirubin, et stoff som dannes ved normal nedbrytning av røde blodceller
- unormalt blodprøvesvar for kreatinin, et stoff som utskilles i urin, og et mål for nyrefunksjon
- vektøkning
- feber

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Spedra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP"/"Utl.dato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Spedra

- Virkestoff er avanafil. Hver tablett inneholder 100 mg avanafil.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, kalsiumkarbonat, magnesiumstearat og gult jernoksid (E172).

Hvordan Spedra ser ut og innholdet i pakningen

Spedra er en blekgul, oval tablett, merket med "100" på den ene siden. Tablettene leveres i blisterpakninger inneholdende 2,4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg, Luxemburg.

Tilvirker:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Tyskland

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

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 Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

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

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

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

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

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Spedra 200 mg tabletter

Avanafil

▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Spedra
3. Hvordan du bruker Spedra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Spedra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Spedra er og hva det brukes mot

Spedra inneholder virkestoffet avanafil. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles PDE5-hemmere (fosfodiesterase type 5-hemmere). Spedra er en behandling for voksne menn som lider av erektil dysfunksjon (også kjent som impotens). Dette innebærer at du ikke kan få eller beholde en hard, erigert penis egnet for seksuell aktivitet.

Spedra virker ved å få blodårene i penis til å slappe av. Dette øker blodtilførselen til penis, og bidrar til at den kan holde seg hard og erigert når du blir seksuelt opphisset. Spedra kurerer ikke tilstanden din.

Det er viktig å være oppmerksom på at Spedra kun virker hvis du er seksuelt stimulert. Du og partneren din må fortsatt ha forspill for å bli klare for sex – på samme måte som dere ville ha hatt dersom du ikke tok et legemiddel for å hjelpe deg.

Spedra hjelper ikke dersom du ikke har erektil dysfunksjon. Spedra er ikke for kvinner.

2. Hva du må vite før du bruker Spedra

Bruk ikke Spedra:

- dersom du er allergisk overfor avanafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Spedra kan øke virkningen av disse legemidlene og gi et blodtrykksfall som kan være farlig

- dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir
- dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin
- dersom du har et alvorlig hjerteproblem
- dersom du har hatt slag eller hjerteinfarkt de siste 6 månedene
- dersom du har lavt blodtrykk eller høyt blodtrykk som ikke er kontrollert med legemidler
- dersom du har brystsmerter (angina) eller du får brystsmerter i forbindelse med samleie
- dersom du har et alvorlig lever- eller nyreproblem
- dersom du har synstap på ett øye som følge av at det ikke kommer nok blod til øyet (non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati [NAION])
- dersom du har visse alvorlige øyeproblemer i familien din (som retinitis pigmentosa)
- Dersom du tar riociguat. Dette er et legemiddel som benyttes for å behandle pulmonal arteriell hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene, og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon, dvs. høyt blodtrykk i lungene som følge av blodpropp. PDE5-hemmere har vist seg å øke dette legemiddelets blodtrykksenkende effekt. Hvis du tar riociguat eller er usikker, ta det opp med legen din.

Bruk ikke Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra:
- dersom du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for deg å ha samleie
- dersom du lider av priapisme, som er en langvarig ereksjon som varer i 4 timer eller mer. Dette kan oppstå hos menn med tilstander som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi
- dersom du har en fysisk tilstand som påvirker fasongen til penis (som skjevstilling, Peyronies sykdom eller kavernøs fibrose)
- dersom du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt magesår.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

<u>Syns- eller hørselsproblemer</u>
Noen menn som tar legemidler som Spedra, har fått syns- og hørselsproblemer – se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4 for mer detaljer. Det er ikke kjent om disse problemene er direkte relatert til Spedra, andre sykdommer du kan ha eller en kombinasjon av faktorer.

Barn og ungdom

Spedra skal ikke tas av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Spedra

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi Spedra kan påvirke visse andre legemidlers virkemåte. Visse andre legemidler kan også påvirke Spedras virkemåte.

Spesielt skal du informere legen din og ikke ta Spedra dersom du tar "nitrat"-legemidler mot brystsmerter (angina), som amylnitritt eller glyseryltrinitrat. Det er vist at Spedra øker virkningen av disse legemidlene og gir et blodtrykksfall som kan være farlig. Bruk heller ikke Spedra dersom du tar legemidler mot HIV eller AIDS, som ritonavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller dersom du tar legemidler mot soppinfeksjoner, som ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol, eller visse antibiotika mot bakterieinfeksjoner, som klaritromycin eller telitromycin (se begynnelsen av avsnitt 2 under "Bruk ikke Spedra").

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- såkalte "alfablokkere" – mot prostataproblemer eller til reduksjon av høyt blodtrykk
- legemidler mot uregelmessig hjerterytme ("arytmi"), som kinidin, prokainamid, amiodaron eller sotalol
- antibiotika mot infeksjoner, som erytromycin
- fenobarbital eller primidon – mot epilepsi
- karbamazepin – mot epilepsi, for å stabilisere humøret eller mot visse typer smerter
- andre legemidler som kan redusere nedbrytningen av Spedra i kroppen ("moderate CYP3A4-hemmere"), inkludert amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir og verapamil
- riociguat.

Bruk ikke Spedra sammen med andre behandlinger mot erektil dysfunksjon, som sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Spedra hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Fertilitet

Det var ingen påvirkning av sædcellers bevegelser eller struktur etter orale enkeltdoser på 200 mg avanafil hos friske forsøkspersoner.

For tiden foreligger ingen data vedrørende sædcellers utvikling hos friske, voksne menn og voksne menn med lett erektil dysfunksjon.

Inntak av Spedra sammen med drikke og alkohol

Grapefruktjuice kan øke effekten av legemidlet og bør unngås de siste 24 timer før inntak av Spedra.

Samtidig inntak av alkohol og Spedra kan øke pulsen og senke blodtrykket. Du kan bli svimmel (spesielt når du reiser deg opp), få hodepine eller få hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank). Alkoholinntak kan også redusere evnen til å få ereksjon.

Kjøring og bruk av maskiner

Spedra kan gi svimmelhet eller påvirke synet. Ikke kjør, sykle eller bruk verktøy eller maskiner dersom dette oppstår.

3. Hvordan du bruker Spedra

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den abefalte dosen er en 100 mg tablett ved behov. Du skal ikke ta Spedra mer enn én gang daglig. Rådfør deg med legen dersom du mener at virkningen av Spedra er for kraftig eller for svak. Han/hun kan forslå at du bytter til en annen dose av dette legemidlet. Dosejustering kan også være nødvendig dersom Spedre brukes sammen med visse andre legemidler. Dersom du tar et legemiddel som erytromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir eller verapamil ("moderate CYP3A4-hemmere"), er anbefalt dose av Spedra en 100 mg tablett, med minst 2 døgn mellom dosene.

Du bør ta Spedra ca. 15-30 minutter før du skal ha samleie. Husk at Spedra kan hjelpe deg å få ereksjon kun hvis du er seksuelt stimulert.

Spedra kan tas med eller uten mat. Dersom det tas sammen med mat kan det ta lengre tid før det virker.

Dersom du tar for mye av Spedra

Informer legen din omgående dersom du tar for mye av Spedra. Du kan få flere bivirkninger enn vanlig og de kan være verre.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av Spedra.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av følgende alvorlige bivirkninger – du kan trenge akutt medisinsk behandling:
- en ereksjon som ikke vil forsvinne ("priapisme"). Dersom du får en ereksjon som varer mer enn 4 timer, må dette behandles så raskt som mulig, ellers kan det oppstå varige skader i penis (inkludert manglende evne til å få ereksjoner)
- tåkesyn
- plutselig synsreduksjon eller synstap på ett eller begge øyne
- plutselig hørselsreduksjon eller hørselsstap (noen ganger kan du også føle deg svimmel eller få øresus).

Slutt å ta Spedra og oppsøk lege omgående dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene over.

Andre bivirkninger omfatter:

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)
- hodepine
- rødming
- nesetetthet

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer)
- svimmelhet
- søvnighet eller kraftig tretthet
- tette bihuler
- ryggsmerter
- hetetokter
- åndenød ved fysisk aktivitet
- hjerterytmeforandringer som ses på en hjerteregistrering (EKG)
- økt hjerterytme
- hjerteslag som kan kjennes i brystet (hjertebank)
- fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast
- tåkesyn
- økte leverenzymer

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1000 personer)
- influensa
- influensaliknende sykdom
- tett eller rennende nese
- høysnue
- tett nese, tette bihuler eller tette øvre luftveier der hvor luften føres inn til lungene
- urinsyregikt

- søvnløshet
- for tidlig sædavgang
- føle seg rar
- manglende evne til å holde seg i ro
- brystsmerter
- alvorlige brystsmerter
- raske hjerteslag
- høyt blodtrykk
- munntørrhet
- magesmerter eller halsbrann
- smerter eller ubehag i nedre del av magen
- diaré
- utslett
- smerter i nedre del av ryggen eller siden av nedre del av brystkassen
- muskelsmerter
- muskelspasmer
- hyppig vannlating
- penisforstyrrelser
- spontan ereksjon uten seksuell stimulering
- kløe i og rundt kjønnsorganene
- svakhetsfølelse eller tretthetsfølelse hele tiden
- hevelser i føttene eller anklene
- økt blodtrykk
- rosa eller rød urin, blod i urinen
- unormale bilyder fra hjertet
- unormalt blodprøvesvar for en prostataprøve som kalles "PSA"
- unormalt blodprøvesvar for bilirubin, et stoff som dannes ved normal nedbrytning av røde blodceller
- unormalt blodprøvesvar for kreatinin, et stoff som utskilles i urin, og et mål for nyrefunksjon
- vektøkning
- feber

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Spedra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP"/"Utl.dato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Spedra

- Virkestoff er avanafil. Hver tablett inneholder 200 mg avanafil.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroksypropylcellulose, lavsubstituert hydroksypropylcellulose, kalsiumkarbonat, magnesiumstearat og gult jernoksid (E172).

Hvordan Spedra ser ut og innholdet i pakningen

Spedra er en blekgul, oval tablett, merket med "200" på den ene siden. Tablettene leveres i blisterpakninger inneholdende 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg, Luxemburg.

Tilvirker:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Tyskland

eller

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

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

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

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

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

Danmark
Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

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 Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Ísland
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Sími: +352 264976

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

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

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

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

Norge
Menarini International Operations Luxembourg S.A.
Tlf: +352 264976

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

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

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

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

Slovenija
Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika
Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu.