

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Spedra* 50 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 50 mg avanafila (*Avanafilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Gaiši dzeltenas ovālas tabletes ar „50” iespaidumu vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektīlās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Lietošana pieaugušiem vīriešiem*

Ieteicamā deva ir 100 mg, ko lieto pēc nepieciešamības aptuveni 15 – 30 minūtes pirms dzimumakta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ņemot vērā efektivitāti un panesību konkrētam pacientam, devu var palielināt līdz maksimālajai devai 200 mg vai samazināt līdz 50 mg. Maksimālais ieteicamais lietošanas biežums ir viena deva dienā. Lai būtu atbildes reakcija uz ārstēšanu, nepieciešama seksuāla stimulācija.

##### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Par pacientiem vecumā no 70 gadiem datu apjoms ir ierobežots.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min) deva nav jāpielāgo. *Spedra* lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet  $< 80$  ml/min), kuri tika iesaistīti 3. fāzes pētījumos novēroja samazinātu efektivitāti, salīdzinot ar tiem, kuriem bija normāla nieru darbība.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) *Spedra* lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ārstēšana jāuzsāk ar minimālo efektīvo devu un deva jāpielāgo atbilstoši zāļu tolerancei.

##### *Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu*

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

#### *Pediātriskā populācija*

*Spedra* nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

#### Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

##### *CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana*

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem ārstēšanu ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu), maksimālā ieteicamā avanafila deva nedrīkst pārsniegt 100 mg, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz 48 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Lietojot *Spedra* kopā ar ēdienu, tā iedarbības sākums var būt aizkavēts, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu)

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoru, arī avanafila, lietošana vienlaikus ar guanilāta ciklāzes stimulatoriem, piemēram, riociguatu, ir kontrindicēta, jo iespējama simptomātiska hipotensija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms *Spedra* nozīmēšanas ārstiem jāņem vērā iespējamais risks sirdij, ko rada seksuālā aktivitāte pacientiem ar esošu kardiovaskulāru slimību.

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem, kuriem bijis miokarda infarkts, insults vai dzīvībai bīstama aritmija pēdējo sešu mēnešu laikā;
- pacientiem, kuriem miera stāvoklī ir hipotensija (asinsspiediens < 90/50 mmHg) vai hipertensija (asinsspiediens > 170/100 mmHg);
- pacientiem ar nestabilu stenokardiju, stenokardiju dzimumakta laikā vai sastrēguma sirds mazspēju – 2. vai smagākas funkcionālās klases sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas klasifikācijas.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Pacienti, kuriem ir redzes zudums vienā acī nearteritiskas priekšējās išēmiskas optiskas neiropātijas (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION*) dēļ, neatkarīgi no tā, vai šī epizode bija vai nebija saistīta ar iepriekšēju FDE5 inhibitora iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

Pacienti, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms farmakoloģiskas terapijas apsvēršanas jānoskaidro medicīniskā anamnēze un jāveic fiziska izmeklēšana, lai diagnosticētu erektilo disfunkciju un noteiktu iespējamus pamatcēloņus.

##### Kardiovaskulārais statuss

Pirms erektilās disfunkcijas ārstēšanas uzsākšanas ārstiem jānovērtē pacientu kardiovaskulārais statuss, jo dzimumdzīve rada zināmu risku sirdij (skatīt 4.3. apakšpunktu). Avanafilam ir vazodilatatora īpašības, kas izraisa vieglu un īslaicīgu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), tādēļ tas pastiprina nitrātu hipotensīvo ietekmi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir kreisā kambara izplūdes trakta nosprostojums, piemēram, aortālā vārstuļa stenoze un idiopātiska hipertrofiska subaortāla stenoze, var būt jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī FDE5 inhibitoru iedarbību.

##### Priapisms

Pacientiem, kuriem erekcija saglabājas četras stundas vai ilgāk (priapisms), jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Ja priapismu nekavējoties neārstē, iespējams dzimumlocekļa audu bojājums un pastāvīgs potences zudums. Avanafilu jālieto piesardzīgi pacientiem, kam ir anatomiska dzimumlocekļa deformācija (piemēram, izliekums, kavernoza fibroze vai Peironi slimība), vai pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var radīt noslieci uz priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

##### Redzes traucējumi

Saistībā ar citu FDE5 inhibitoru lietošanu ziņots par redzes traucējumiem un nearteriālas priekšējas išēmiskas optiskas neiropatijas (NAION) gadījumiem. Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja pēkšņi rodas redzes traucējumi, nekavējoties jāpārtrauc *Spedra* lietošana un jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Ietekme uz asiņošanu

*In vitro* pētījumi ar cilvēka trombocītiem liecina, ka FDE5 inhibitori paši neietekmē trombocītu agregāciju, bet augstā (supraterapeitiskā) devā tie pastiprina slāpekļa oksīda donorvielas nātrija nitroprusīda antiagreganta iedarbību. Cilvēkiem atsevišķi vai kombinācijā ar acetilsalicilskābi lietoti FDE5 inhibitori neietekmē asinštecies laiku.

Informācija par drošumu, lietojot avanafilu pacientiem, kam ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla, nav pieejama. Tādēļ šādiem pacientiem avanafilu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

##### Pavājināta dzirde vai pēkšņš dzirdes zudums

Pacientiem jāiesaka pārtraukt FDE5 inhibitoru, tostarp arī avanafila lietošanu un meklēt medicīnisku palīdzību, ja pēkšņi pasliktinās dzirde vai rodas dzirdes zudums. Par šiem traucējumiem, kurus var pavadīt troksnis ausīs un reibonis, ir ziņots kā par laika ziņā saistītiem ar FDE5 inhibitoru lietošanu. Nav iespējams noteikt, vai šie traucējumi tiešā veidā ir saistīti ar FDE5 inhibitoru lietošanu vai citiem faktoriem.

##### Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

Alfa blokatoru un avanafila vienlaikus lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju dažiem pacientiem savstarpēji papildinošas asinšvadus paplašinošas ietekmes dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāņem vērā šādi fakti:

- pirms *Spedra* lietošanas uzsākšanas pacientu stāvoklim jābūt stabilam, lietojot alfa blokatoru. Pacienti, kuriem, lietojot tikai alfa blokatoru, konstatējama hemodinamiska nestabilitāte, lietojot vienlaikus avanafilu, ir pakļauti paaugstinātam simptomātiskas hipotensijas riskam;
- pacientiem, kuru stāvoklis ir stabils, lietojot alfa blokatoru, avanafila lietošana jāsāk ar mazāko 50 mg devu;
- pacientiem, kuri jau lieto optimālu *Spedra* devu, alfa blokatora terapija jāuzsāk ar vismazāko devu. Alfa blokatora devas pakāpeniska palielināšana var būt saistīta ar turpmāku asinsspiediena pazemināšanos, lietojot avanafilu;
- avanafila un alfa blokatoru kombinētas lietošanas drošumu var ietekmēt citi mainīgie rādītāji,

tostarp arī intravaskulārā tilpuma samazināšanās un citas antihipertensīvās zāles.

#### CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai rītonavīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

*Spedra* un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka *Spedra* nedrīkst lietot šādās kombinācijās.

#### Vienlaikus lietošana ar alkoholu

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka avanafila lietošana kopā ar alkoholu var palielināt hipotensijas, reiboņa vai ģīboņa iespējamību. Ārstiem pacienti arī jābrīdina, kā rīkoties ortostatiskas hipotensijas simptomu gadījumā.

#### Nepētītās pacientu grupas

Avanafils nav novērtēts pacientiem, kam erektilo disfunkciju izraisa muguras smadzeņu bojājums vai citi neiroloģiski traucējumi un pētāmām personām ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

##### *Nitrāti*

Pierādīts, ka avanafils veseliem cilvēkiem pastiprina nitrātu hipotensīvo iedarbību, salīdzinot ar placebo. Uzskata, ka to izraisa kombinēta nitrātu un avanafila ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF ceļu. Tādēļ avanafila lietošana pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā, ir kontrindicēta. Ja pacients iepriekšējo 12 stundu laikā lietojis avanafilu un viņam dzīvībai bīstamā situācijā medicīniski nepieciešams lietot nitrātus, nozīmīgas un potenciāli bīstamas asinsspiediena pazemināšanās risks ir palielināts. Šādos gadījumos nitrātus drīkst lietot vienīgi stingrā medicīniskā uzraudzībā, veicot atbilstošu hemodinamikas kontroli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### *Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles*

Kā vazodilatators avanafils var pazemināt sistēmisko asinsspiedienu. Ja *Spedra* lieto kombinācijā ar citām sistēmisko asinsspiedienu pazeminošām zālēm, šī summējošā ietekme var izraisīt simptomātisku hipotensiju (piemēram, reiboni, neskaidru sajūtu galvā, ģīboni vai pirmsģīboņa stāvokli). 3. fāzes klīniskos pētījumos hipotensiju nekonstatēja, bet dažkārt novēroja reiboņa epizodes (skatīt 4.8. apakšpunktu). III fāzes klīniskos pētījumos konstatēja vienu ģīboņa epizodi, lietojot placebo, un vienu epizodi, lietojot 100 mg avanafila.

Pacienti ar kreisā kambara izplūdes trakta nosprostojumu (piemēram, aortālā vārstuļa stenozi, idiopātisku hipertrofisku subaortālu stenozi) un smagiem asinsspiediena autonomās kontroles traucējumiem var būt īpaši jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī avanafila iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamisko mijiedarbību ar doksazosīnu un tamsulosīnu pētīja veselām pētāmām personām divu periodu krusteniska plānojuma pētījumā. Pacientiem, kuri lieto stabilu doksazosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 2,5 un 6,0 mmHg. Kopumā 7/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja vērtības vai pazeminājumu, salīdzinot ar rādītājiem pētījuma sākumā, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja stabilu tamsulosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 3,6 un 3,1 mmHg, un 5/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja asinsspiediena vērtības vai pazeminājumu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt

#### 4.4. apakšpunktu).

##### *Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori*

Veica klīnisko pētījumu, lai novērtētu avanafila ietekmi uz atsevišķu antihipertensīvo līdzekļu (amlodipīna un enalaprila) asinsspiedienu pazeminošās darbības pastiprināšanu. Rezultāti liecināja, ka, salīdzinot ar placebo, vidējais maksimālais asinsspiediena pazeminājums guļus stāvoklī pēc enalaprila un avanafila vienlaikus lietošanas ir 2/3 mmHg, bet pēc amlodipīna un avanafila lietošanas – 1/-1 mmHg. Lietojot enalaprilu un avanafilu atsevišķi, konstatēja statistiski nozīmīgas maksimālā diastoliskā asinsspiediena pazeminājuma guļus stāvoklī atšķirības, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Diastoliskais asinsspiediens sākotnējā līmenī atjaunojās četras stundas pēc avanafila devas lietošanas. Abās grupās vienai pētāmai personai asinsspiediens pazeminājās, neizraisot hipotensijas simptomus, un šis pazeminājums izzuda vienas stundas laikā kopš rašanās brīža. Avanafils neietekmēja amlodipīna farmakokinētiku, bet amlodipīns palielināja avanafila maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 28 % un 60 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Alkohols*

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību. Vienreizējas devas trīsvirzienu krusteniska plānojuma pētījumā, kurā vērtēja ietekmi uz veselām pētāmām personām, vidējais maksimālais diastoliskā asinsspiediena pazeminājums pēc avanafila lietošanas kombinācijā ar alkoholu bija nozīmīgi lielāks nekā pēc avanafila (3,2 mmHg) vai alkohola (5,0 mmHg) atsevišķas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi*

Avanafila un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Citu vielu ietekme uz avanafilu

Avanafils ir CYP3A4 substrāts un to metabolizē galvenokārt šis izoenzīms. Pētījumos pierādīts, ka zāles, kas nomāc CYP3A4, var pastiprināt avanafila iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *CYP3A4 inhibitori*

Ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un iedarbību (AUC) attiecīgi 3 un 14 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Ritonavīrs (600 mg dienā), ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas inhibē arī CYP2C9, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un AUC aptuveni 2 un 13 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolam, vorikonazolam, klaritromicīnam, nefazodonam, sakvinavīram, nelfinavīram, indinavīram, atazanavīram un telitromicīnam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir kontraindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg dienā), vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 200 mg devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi aptuveni 2 un 3 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 8 stundām. Paredzams, ka citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, diltiazemam, flukonazolam, fosamprenavīram un verapamilam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to maksimālā ieteicamā avanafila deva ir 100 mg, nepārsniedzot vienu devu 48 stundu laikā pacientiem, kuri vienlaikus lieto vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai gan specifiska mijiedarbība nav pētīta, citi CYP3A4 inhibitori, tostarp arī greipfrūtu sula, varētu palielināt avanafila iedarbību. Pacientiem ir jāiesaka izvairīties no greipfrūtu sulas 24 stundas pirms avanafila lietošanas.

##### *CYP3A4 substrāts*

Amlodipīns (5 mg dienā) palielināja avanafila 200 mg vienreizējas devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi par aptuveni 28 % un 60 %. Šīs iedarbības pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vienreizējai avanafila devai nekonstatēja ietekmi uz amlodipīna līmeni plazmā.

Lai gan īpašas mijiedarbības starp avanafilu un rivaroksabanu un apiksabanu (abi ir CYP3A4 substrāti) nav pētītas, šāda mijiedarbība nav sagaidāma.

#### *Citohroma P450 induktori*

Iespējamā CYP induktoru, jo īpaši CYP3A4 induktoru (piemēram, bosentāna, karbamazepīna, efavirenza, fenobarbitāla un rifampicīna) ietekme uz avanafila farmakokinētiku un efektivitāti nav novērtēta. Avanafila lietošana vienlaikus ar CYP induktoru nav ieteicama, jo tā var samazināt avanafila efektivitāti.

#### Avanafila ietekme uz citām zālēm

##### *Citohroma P450 inhibīcija*

*In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām avanafils uzrādīja nelielu zāļu mijiedarbības iespējamību ar CYP1A1/2, 2A6, 2B6 un 2E1. Arī avanafila metabolītiem (M4, M16 un M27) konstatēja minimālu spēju inhibēt CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Ņemot vērā šos datus, nav sagaidāma avanafila būtiska ietekme uz citām, šo enzīmu metabolizētām zālēm.

Tā kā *in vitro* dati liecināja par iespējamu avanafila mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 un 3A4, tālāki klīniski pētījumi, lietojot omeprazolu, rosiglitazonu un dezipramīnu neuzrādīja klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6.

##### *Citohroma P450 indukcija*

Iespējama avanafila izraisīta CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 indukcija, ko pētīja *in vitro* primāros cilvēka hepatocītos, neuzrādīja nekādu potenciālu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

##### *Transportvielas*

*In vitro* pētījumi uzrādīja avanafilam nelielu spēju darboties kā P-gp substrātam un P-gp inhibitoram ar digoksīnu kā substrātu koncentrācijā, kas ir zemāka par aprēķināto intestinālo koncentrāciju. Avanafila spēja mijiedarboties ar citu P-gp mediētu zāļu transportu nav zināma.

Ņemot vērā *in vitro* datus, klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils varētu būt BCRP inhibitors. Klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 un BSEP inhibitors.

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

##### *Riociguats*

Preklīniskie pētījumi liecina par papildinošu sistēmisku asinsspiedienu pazeminošu iedarbību, FDE5 inhibitorus kombinējot ar riociguatu. Klīniskos pētījumos novērots, ka riociguats pastiprina FDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Pētītajā populācijā nav iegūti pierādījumi par šīs zāļu kombinācijas labvēlīgu klīnisko iedarbību. Vienlaicīga riociguata un FDE5 inhibitoru, arī avanafila, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

*Spedra* nav indicētas lietošanai sievietēm.

Datu par avanafila lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

### Fertilitāte

Ietekmi uz spermatozoīdu kustīgumu vai morfoloģiju pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas

lietošanas veseliem brīvprātīgajiem nekonstatēja.

Klīniskā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, 100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

*Spedra* nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā avanafila klīniskos pētījumos ziņots par reiboni un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jāzina, kā viņi reaģē uz *Spedra*.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Informācija par *Spedra* drošumu ir balstīta uz datiem par 2566 pētāmām personām, kuras lietoja avanafilu klīniskās izstrādes programmas ietvaros. Klīniskos pētījumos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, pietvīkums, aizlikts deguns un deguna blakusdobumi un sāpes mugurā. Kopumā nevēlamās blakusparādības ar avanafilu ārstētām pētāmām personām daudz biežāk radās tad, ja ķermeņa masas indekss (KMI) bija <25 (pētāmām personām ar normālu KMI).

Ilgtermiņa klīniskajā pētījumā procentuālais to pacientu skaits, kuri izjuta nevēlamas blakusparādības, samazinājās, pieaugot ekspozīcijas ilgumam.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmāk tabulā nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, uzskaitītas atbilstoši MedDRA biežuma klasifikācijai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)			
Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un invāzijas			Gripa Nazofaringīts
Imūnās sistēmas traucējumi			Sezonāla alerģija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Podagra
Psihiatriski traucējumi			Bezmiegs Priekšlaicīga ejakulācija Neadkvāts afekts
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Miegainība Ar deguna blakusdobumiem saistītas galvassāpes	Psihomotora hiperaktivitāte
Acu bojājumi		Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Stenokardija Tahikardija



<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Pietvīkums	Karstuma viļņi	Paaugstināts asinsspiediens
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Aizlikts deguns	Aizlikti deguna blakusdobumi Elpas trūkums slodzes laikā	Deguna tecēšana Augšējo elpceļu aizlikums Deguna asiņošana
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		Dispepsija Slikta dūša Vemšana Diskomforta sajūta vēderā	Sausa mute Gastrīts Sāpes vēdera lejasdaļā Caureja
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			Izsitumi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Sāpes mugurā Muskuļu sasprindzinājums	Sāpes sānos Muskuļu sāpes Muskuļu spazmas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			Pollakiūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>			Dzimumlocekļa funkciju traucējumi Spontāna dzimumlocekļa erekcija Ģenitāla nieze

<b>Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)</b>			
<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		Nogurums	Astēnija Sāpes krūtīs Gripai līdzīga saslimšana Perifēriska tūska
<b>Izmeklējumi</b>		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Patoloģiskas novirzes elektrokardiogrammā Paātrināta sirdsdarbība	Paaugstināts asinsspiediens Urīnā konstatējamas asinis Sirdsdarbības trokšņi Prostatas specifiskā antigēna pieaugums Svara pieaugums Bilirubīna pieaugums asinīs Kreatinīna pieaugums asinīs Ķermeņa temperatūras paaugstināšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot citus FDE5 inhibitorus, apraksts

Pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos, lietojot citus FDE5 inhibitorus, ziņots par dažiem neareritiskas priekšējas išēmiskas optiskas neiropātijas (NAION) un pēkšņa dzirdes zuduma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem priapisma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem hematūrijas, hematospermijas un dzimumlocekļa asiņošanas gadījumiem.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā ziņots par hipotensiju, un par sliktu dūšu, simptomu, ko bieži izraisa pazemināts asinsspiediens, ziņots klīniskajos pētījumos ar avanafilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Pēc zāļu registrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9 Pārdozēšana**

Veselām pētāmām personām lietota līdz 800 mg liela vienreizēja avanafila deva, bet pacientiem lietotas vairākas līdz 300 mg lielas devas dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas, lietojot mazākas devas, bet sastopamība un smaguma pakāpe bija lielāka.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic standarta atbalstoši pasākumi. Nav paredzams, ka nieru dialīze paātrinās klīrensu, jo avanafils ir izteikti saistīts ar plazmas olbaltumvielām un neizdalās ar urīnu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi; zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai.  
ATĶ kods: G04BE10.

#### Darbības mehānisms

Avanafils ir ļoti selektīvs un spēcīgs, atgriezenisks cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMF)- specifiskas 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitors. Kad seksuāla stimulācija izraisa lokālu slāpekļa oksīda izdalīšanos, avanafila izraisītā FDE5 inhibīcija paaugstina cGMF līmeni dzimumlocekļa *corpus cavernosum*. Tā rezultātā atslābst gludā muskulatūra, un dzimumlocekļa audos ieplūst asinis, tādējādi izraisot erekciju. Avanafils nedarbojas, ja nav seksuālas stimulācijas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka avanafils ir ļoti selektīvs pret FDE5. Tā ietekme uz FDE5 ir daudz spēcīgāka nekā uz citām zināmām fosfodiesterāzēm (> 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6; > 1000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE4, FDE8 un FDE10; > 5000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE2 un FDE7; > 10 000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE1, FDE3, FDE9 un FDE11). Avanafila iedarbība uz FDE5 ir 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6, kas atrodas tīklenē un nodrošina gaismas pārvadi. Aptuveni 20 000 reižu lielāka selektivitāte pret FDE5 nekā pret FDE3, enzīmu, kas atrodams sirdī un asinsvados, ir nozīmīga, jo FDE3 ir iesaistīta sirds kontraktilitātes kontroles procesā.

Dzimumlocekļa pletismogrāfijas (*RigiScan*) pētījumā 200 mg avanafila dažiem vīriešiem jau 20 minūtes pēc zāļu lietošanas izraisīja erekciju, ko uzskatīja par pietiekamu penetrācijas veikšanai (60 % rigiditāte, nosakot ar *RigiScan*), un šo pētāmo personu kopējā atbildes reakcija pret avanafilu bija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, 20 – 40 minūšu intervālā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskos pētījumos vērtēja avanafila ietekmi uz vīriešu ar erektilo disfunkciju (ED) spēju sasniegt un uzturēt veiksmīgai dzimumakta veikšanai nepieciešamo erekciju. Avanafilu vērtēja 4 nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu līdz trīs mēnešus ilgos pētījumos vispārējā populācijā ar ED, pacientiem ar 1. vai 2. tipa cukura diabētu un ED, un pacientiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas. Ceturtajā pētījumā noskaidroja avanafila darbības iestāšanos, lietojot divas devas (100 un 200 mg) dzimumtuvības mēģinājumu ar apmierinošu dzimumakta pabeigšanu daļas ziņā katrai pētāmai personai. Avanafilu saņēma kopumā 1774 pacienti, lietojot to pēc vajadzības attiecīgi 50 mg (vienā pētījumā), 100 mg un 200 mg (četros pētījumos) devā. Pacientiem norādīja, ka viena pētījuma zāļu deva jālieto aptuveni 30 minūtes pirms dzimumakta sākuma. Ceturtajā pētījumā pacientiem norādīja mēģināt sākt dzimumaktu aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, lai novērtētu avanafila erektoģenās iedarbības iestāšanos, lietojot to pēc vajadzības pa 100 un 200 mg devā.

Turklāt pacientu apakšgrupu iekļāva atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 493 pacienti saņēma avanafilu vismaz sešus mēnešus un 153 pacienti – vismaz 12 mēnešus. Pacientus sākotnēji iedalīja avanafila 100 mg grupā un jebkurā brīdī pētījuma laikā viņi varēja lūgt avanafila devu palielināt līdz 200 mg vai samazināt līdz 50 mg, ņemot vērā viņu individuālo atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Visos pētījumos novēroja statistiski nozīmīgu visu primāro efektivitātes rādītāju uzlabošanu visām trim avanafila devām, salīdzinot ar placebo. Šīs atšķirības saglabājās ilgstošas ārstēšanas laikā (atbilstoši pētījumiem vispārējā ED populācijā, diabēta slimniekiem ar ED un vīriešiem ar ED pēc bilaterālas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas, un nemaskētā pētījuma pagarinājumā).

Vispārējā populācijā ar ED vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija 47 %, 58 % un 59 % attiecīgi avanafila 50 mg, 100 mg un 200 mg devas grupā, salīdzinot ar aptuveni 28 % placebo lietotājiem.

Vīriešiem gan ar 1., gan 2. tipa cukura diabētu vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 34 % un 40 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 21 % placebo grupā.

Vīriešiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas vidējais procentuālais sekmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 23 % un 26 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 9 % placebo lietotājiem.

Pētījumā par laiku līdz darbības sākumam avanafilam novērota statistiski nozīmīga primārā efektivitātes mainīgā raksturlieluma (veiksmīgas atbildes reakcijas vidējā proporcija pētāmai personai atbilstoši laikam pēc devas lietošanas līdz Dzimumtuvības Raksturojumam 3 (*Sexual Encounter Profile 3*) – SEP 3) uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, veiksmīgi veicot dzimumaktu 24,71% mēģinājumu, ja lietota 100 mg deva, un 28,18%, ja lietota 200 mg deva, aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, salīdzinot ar 13,78%, ja lietots placebo.

Visos avanafila pivotālos pētījumos veiksmīga dzimumakta mēģinājumu procentuālais skaits visām avanafila devām bija nozīmīgi lielāks, nekā lietojot placebo.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar *Spedra* visās pediātriskās populācijas apakšgrupās erektilās disfunkcijas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu par informāciju lietošanai pediātriskai populācijai).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Avanafils pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T<sub>max</sub> ir 30 - 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un

ritonavīra) lietošana ir saistīta ar palielinātu avanafila iedarbību plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Avanafila terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6–17 stundas.

#### Uzsūkšanās

Avanafils uzsūcas strauji. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5–0,75 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā. Lietojot avanafilu kopā ar treknu maltīti, uzsūkšanās ātrums samazinās, T<sub>max</sub> paildzinās vidēji par 1,25 stundām un C<sub>max</sub> pazeminās vidēji par 39 % (200 mg). Ietekmi uz iedarbības apjomu (AUC) nekonstatēja. Uzskata, ka nelielajām avanafila C<sub>max</sub> pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme.

#### Izklīde

Aptuveni 99 % avanafila saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no kopējās aktīvās vielas koncentrācijas, vecuma, nieru un aknu darbības. Nekonstatēja, ka avanafils uzkrātos plazmā, lietojot pa 200 mg divreiz dienā septiņas dienas. Ņemot vērā avanafila mērījumus spermā veseliem brīvprātīgajiem 45–90 minūtes pēc zāļu lietošanas, pacientu spermā var nokļūt mazāk nekā 0,0002 % lietotās devas.

#### Biotransformācija

Avanafila izvadīšanu nodrošina galvenokārt CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš) aknu mikrosomālie izoenzīmi. Galveno cirkulējošo metabolītu, M4 un M16, koncentrācija plazmā ir attiecīgi aptuveni 23 % un 29 % no pamatsavienojuma. M4 metabolītam ir līdzīga selektivitāte pret fosfodiesterāzi kā avanafilam, un *in vitro* noteiktais FDE5 inhibējošais spēks ir 18 % no avanafilam piemītošā. Tādēļ M4 veido aptuveni 4 % no kopējās farmakoloģiskās aktivitātes. M16 metabolīts neiedarbojās uz FDE5.

#### Eliminācija

Cilvēka organismā avanafils plaši metabolizējas. Pēc perorālas lietošanas avanafils izdalās metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 63 % iekšķīgi lietotās devas) un mazākā mērā ar urīnu (aptuveni 21 % iekšķīgi lietotās devas).

#### Citas īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem un vecākiem) iedarbība bija līdzīga kā jaunākiem pacientiem (18–45 gadus veciem). Tomēr dati par pacientiem, kuri ir vecāki par 70 gadiem, ir ierobežoti.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pētāmām personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss  $\geq 50$  –  $< 80$  ml/min) un vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  –  $< 50$  ml/min) nieru darbības traucējumiem vienreizējas avanafila 200 mg devas farmakokinētika nemainījās. Dati par pētāmām personām ar smagu nieru mazspēju vai nieru slimību terminālā stadijā, kad veic hemodialīzi, nav pieejami.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Lietojot vienreizēju avanafila 200 mg devu, pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) iedarbība bija līdzīga kā pētāmām personām ar normālu aknu darbību.

Iedarbība četras stundas pēc 200 mg avanafila lietošanas pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bija mazāka nekā pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Maksimālā koncentrācija un iedarbība bija līdzīga, kā novērots pēc tam, kad pētāmās personas ar normālu aknu darbību lietoja efektīvu avanafila 100 mg devu.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumā žurkām, lietojot 1000 mg/kg dienā, devu, kas izraisīja arī toksicitāti ārstētiem tēviņiem un mātītēm, konstatēja fertilitātes un spermatozoīdu kustīguma samazināšanos, pārošanās ciklu izmaiņas un palielinātu patoloģisku spermatozoīdu procentuālo daudzumu. Lietojot līdz 300 mg/kg dienā lielas devas (žurku tēviņiem deviņas reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība cilvēkam, balstoties uz nesaistītās vielas AUC, lietojot 200 mg devu), ietekmi uz fertilitāti vai spermas rādītājiem nekonstatēja. Ar ārstēšanu saistītas sēklinieku pārmaiņas pelēm vai žurkām, kuras ārstēja ar devām līdz 600 vai 1000 mg/kg dienā divus gadus, nekonstatēja, tāpat sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja arī suņiem, kurus ar avanafilu ārstēja deviņus mēnešus pie iedarbības līmeņa, kas 110 reižu pārsniedz iedarbību, kāda tiek sasniegta, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MCID).

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reižu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup> 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Fumārskābe  
Hidroksipropilceluloze  
Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota  
Kalcija karbonāts  
Magnija stearāts  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PHTFE/alumīnija, perforēti dozējama vienību blisteri kastītē pa 4 x 1, 8 x 1 un 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/841/001-003

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. 21. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Spedra* 100 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 100 mg avanafila (*Avanafilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Gaiši dzeltenas ovālas tabletes ar „100” iespaidumu vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektilās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Lietošana pieaugušiem vīriešiem*

Ieteicamā deva ir 100 mg, ko lieto pēc nepieciešamības aptuveni 15 – 30 minūtes pirms dzimumakta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ņemot vērā efektivitāti un panesību konkrētam pacientam, devu var palielināt līdz maksimālajai devai 200 mg vai samazināt līdz 50 mg. Maksimālais ieteicamais lietošanas biežums ir viena deva dienā. Lai būtu atbildes reakcija uz ārstēšanu, nepieciešama seksuāla stimulācija.

##### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Par pacientiem vecumā no 70 gadiem datu apjoms ir ierobežots.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min) deva nav jāpielāgo. *Spedra* lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet  $< 80$  ml/min), kuri tika iesaistīti 3. fāzes pētījumos novēroja samazinātu efektivitāti, salīdzinot ar tiem, kuriem bija normāla nieru darbība.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) *Spedra* lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ārstēšana jāuzsāk ar minimālo efektīvo devu un deva jāpielāgo atbilstoši zāļu tolerancesi.

##### *Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu*

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

#### *Pediātriskā populācija*

*Spedra* nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

#### Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

##### *CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana*

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem ārstēšanu ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu), maksimālā ieteicamā avanafila deva nedrīkst pārsniegt 100 mg, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz 48 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Lietojot *Spedra* kopā ar ēdienu, tā iedarbības sākums var būt aizkavēts, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu)

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoru, arī avanafila, lietošana vienlaikus ar guanilāta ciklāzes stimulatoriem, piemēram, riociguatu, ir kontrindicēta, jo iespējama simptomātiska hipotensija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms *Spedra* nozīmēšanas ārstiem jāņem vērā iespējamais risks sirdij, ko rada seksuālā aktivitāte pacientiem ar esošu kardiovaskulāru slimību.

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem, kuriem bijis miokarda infarkts, insults vai dzīvībai bīstama aritmija pēdējo sešu mēnešu laikā;
- pacientiem, kuriem miera stāvoklī ir hipotensija (asinsspiediens < 90/50 mmHg) vai hipertensija (asinsspiediens > 170/100 mmHg);
- pacientiem ar nestabilu stenokardiju, stenokardiju dzimumakta laikā vai sastrēguma sirds mazspēju – 2. vai smagākas funkcionālās klases sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas klasifikācijas.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Pacienti, kuriem ir redzes zudums vienā acī nearteritiskas priekšējas išēmiskas optiskas neiropātijas (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION*) dēļ, neatkarīgi no tā, vai šī epizode bija vai nebija saistīta ar iepriekšēju FDE5 inhibitora iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

Pacienti, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).



#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms farmakoloģiskas terapijas apsvēršanas jānoskaidro medicīniskā anamnēze un jāveic fiziska izmeklēšana, lai diagnosticētu erektilo disfunkciju un noteiktu iespējamus pamatcēloņus.

##### Kardiovaskulārais statuss

Pirms erektilās disfunkcijas ārstēšanas uzsākšanas ārstiem jānovērtē pacientu kardiovaskulārais statuss, jo dzimumdzīve rada zināmu risku sirdij (skatīt 4.3. apakšpunktu). Avanafilam ir vazodilatatora īpašības, kas izraisa vieglu un īslaicīgu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), tādēļ tas pastiprina nitrātu hipotensīvo ietekmi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir kreisā kambara izplūdes trakta nosprostošanās, piemēram, aortālā vārstuļa stenoze un idiopātiska hipertrofiska subaortāla stenoze, var būt jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī FDE5 inhibitoru iedarbību.

##### Priapisms

Pacientiem, kuriem erekcija saglabājas četras stundas vai ilgāk (priapisms), jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Ja priapismu nekavējoties neārstē, iespējams dzimumlocekļa audu bojājums un pastāvīgs potences zudums. Avanafilu jālieto piesardzīgi pacientiem, kam ir anatomiska dzimumlocekļa deformācija (piemēram, izliekums, kavernoza fibroze vai Peironi slimība), vai pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var radīt noslieci uz priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

##### Redzes traucējumi

Saistībā ar citu FDE5 inhibitoru lietošanu ziņots par redzes traucējumiem un nearteriālas priekšējas išēmiskas optiskas neiropatijas (NAION) gadījumiem. Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja pēkšņi rodas redzes traucējumi, nekavējoties jāpārtrauc *Spedra* lietošana un jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Ietekme uz asiņošanu

*In vitro* pētījumi ar cilvēka trombocītiem liecina, ka FDE5 inhibitori paši neietekmē trombocītu agregāciju, bet augstā (supraterapeitiskā) devā tie pastiprina slāpekļa oksīda donorvielas nātrija nitroprusīda antiagreganta iedarbību. Cilvēkiem atsevišķi vai kombinācijā ar acetilsalicilskābi lietoti FDE5 inhibitori neietekmē asinštecies laiku.

Informācija par drošumu, lietojot avanafilu pacientiem, kam ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla, nav pieejama. Tādēļ šādiem pacientiem avanafilu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

##### Pavājināta dzirde vai pēkšņš dzirdes zudums

Pacientiem jāiesaka pārtraukt FDE5 inhibitoru, tostarp arī avanafila lietošanu un meklēt medicīnisku palīdzību, ja pēkšņi pasliktinās dzirde vai rodas dzirdes zudums. Par šiem traucējumiem, kurus var pavadīt troksnis ausīs un reibonis, ir ziņots kā par laika ziņā saistītiem ar FDE5 inhibitoru lietošanu. Nav iespējams noteikt, vai šie traucējumi tiešā veidā ir saistīti ar FDE5 inhibitoru lietošanu vai citiem faktoriem.

##### Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

Alfa blokatoru un avanafila vienlaikus lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju dažiem pacientiem savstarpēji papildinošas asinšvadus paplašinošas ietekmes dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāņem vērā šādi fakti:

- pirms *Spedra* lietošanas uzsākšanas pacientu stāvoklim jābūt stabilam, lietojot alfa blokatoru. Pacienti, kuriem, lietojot tikai alfa blokatoru, konstatējama hemodinamiska nestabilitāte, lietojot vienlaikus avanafilu, ir pakļauti paaugstinātam simptomātiskas hipotensijas riskam;
- pacientiem, kuru stāvoklis ir stabils, lietojot alfa blokatoru, avanafila lietošana jāsāk ar mazāko 50 mg devu;
- pacientiem, kuri jau lieto optimālu *Spedra* devu, alfa blokatora terapija jāuzsāk ar vismazāko devu. Alfa blokatora devas pakāpeniska palielināšana var būt saistīta ar turpmāku asinsspiediena pazemināšanos, lietojot avanafilu;
- avanafila un alfa blokatoru kombinētas lietošanas drošumu var ietekmēt citi mainīgie rādītāji,

tostarp arī intravaskulārā tilpuma samazināšanās un citas antihipertensīvās zāles.

#### CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai rītonavīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

*Spedra* un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka *Spedra* nedrīkst lietot šādās kombinācijās.

#### Vienlaikus lietošana ar alkoholu

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka avanafila lietošana kopā ar alkoholu var palielināt hipotensijas, reiboņa vai ģīboņa iespējamību. Ārstiem pacienti arī jābrīdina, kā rīkoties ortostatiskas hipotensijas simptomu gadījumā.

#### Nepētītās pacientu grupas

Avanafils nav novērtēts pacientiem, kam erektilo disfunkciju izraisa muguras smadzeņu bojājums vai citi neiroloģiski traucējumi un pētāmām personām ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

##### *Nitrāti*

Pierādīts, ka avanafils veseliem cilvēkiem pastiprina nitrātu hipotensīvo iedarbību, salīdzinot ar placebo. Uzskata, ka to izraisa kombinēta nitrātu un avanafila ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF ceļu. Tādēļ avanafila lietošana pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā, ir kontrindicēta. Ja pacients iepriekšējo 12 stundu laikā lietojis avanafilu un viņam dzīvībai bīstamā situācijā medicīniski nepieciešams lietot nitrātus, nozīmīgs un potenciāli bīstamas asinsspiediena pazemināšanās risks ir palielināts. Šādos gadījumos nitrātus drīkst lietot vienīgi stingrā medicīniskā uzraudzībā, veicot atbilstošu hemodinamikas kontroli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### *Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles*

Kā vazodilatators avanafils var pazemināt sistēmisko asinsspiedienu. Ja *Spedra* lieto kombinācijā ar citām sistēmisko asinsspiedienu pazeminošām zālēm, šī summējošā ietekme var izraisīt simptomātisku hipotensiju (piemēram, reiboni, neskaidru sajūtu galvā, ģīboni vai pirmsģīboņa stāvokli). 3. fāzes klīniskos pētījumos hipotensiju nekonstatēja, bet dažkārt novēroja reiboņa epizodes (skatīt 4.8. apakšpunktu). III fāzes klīniskos pētījumos konstatēja vienu ģīboņa epizodi, lietojot placebo, un vienu epizodi, lietojot 100 mg avanafila.

Pacienti ar kreisā kambara izplūdes trakta nosprostojumu (piemēram, aortālā vārstuļa stenozi, idiopātisku hipertrofisku subaortālu stenozi) un smagiem asinsspiediena autonomās kontroles traucējumiem var būt īpaši jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī avanafila iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamisko mijiedarbību ar doksazosīnu un tamsulosīnu pētīja veselām pētāmām personām divu periodu krusteniska plānojuma pētījumā. Pacientiem, kuri lieto stabilu doksazosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 2,5 un 6,0 mmHg. Kopumā 7/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja vērtības vai pazeminājumu, salīdzinot ar rādītājiem pētījuma sākumā, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja stabilu tamsulosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 3,6 un 3,1 mmHg, un 5/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja asinsspiediena vērtības vai

pazeminājumu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori*

Veica klīnisko pētījumu, lai novērtētu avanafila ietekmi uz atsevišķu antihipertensīvo līdzekļu (amlodipīna un enalaprila) asinsspiedienu pazeminošās darbības pastiprināšanu. Rezultāti liecināja, ka, salīdzinot ar placebo, vidējais maksimālais asinsspiediena pazeminājums guļus stāvoklī pēc enalaprila un avanafila vienlaikus lietošanas ir 2/3 mmHg, bet pēc amlodipīna un avanafila lietošanas – 1/-1 mmHg. Lietojot enalaprilu un avanafilu atsevišķi, konstatēja statistiski nozīmīgas maksimālā diastoliskā asinsspiediena pazeminājuma guļus stāvoklī atšķirības, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Diastoliskais asinsspiediens sākotnējā līmenī atjaunojās četras stundas pēc avanafila devas lietošanas. Abās grupās vienai pētāmai personai asinsspiediens pazeminājās, neizraisot hipotensijas simptomus, un šis pazeminājums izzuda vienas stundas laikā kopš rašanās brīža. Avanafils neietekmēja amlodipīna farmakokinētiku, bet amlodipīns palielināja avanafila maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 28 % un 60 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Alkohols*

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību. Vienreizējas devas trīsvirzienu krusteniska plānojuma pētījumā, kurā vērtēja ietekmi uz veselām pētāmām personām, vidējais maksimālais diastoliskā asinsspiediena pazeminājums pēc avanafila lietošanas kombinācijā ar alkoholu bija nozīmīgi lielāks nekā pēc avanafila (3,2 mmHg) vai alkohola (5,0 mmHg) atsevišķas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi*

Avanafila un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Citu vielu ietekme uz avanafilu

Avanafils ir CYP3A4 substrāts un to metabolizē galvenokārt šis izoenzīms. Pētījumos pierādīts, ka zāles, kas nomāc CYP3A4, var pastiprināt avanafila iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *CYP3A4 inhibitori*

Ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un iedarbību (AUC) attiecīgi 3 un 14 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Ritonavīrs (600 mg dienā), ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas inhibē arī CYP2C9, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un AUC aptuveni 2 un 13 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolam, vorikonazolam, klaritromicīnam, nefazodonam, sakvinavīram, nelfinavīram, indinavīram, atazanavīram un telitromicīnam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir kontraindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg dienā), vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 200 mg devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi aptuveni 2 un 3 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 8 stundām. Paredzams, ka citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, diltiazemam, flukonazolam, fosamprenavīram un verapamilam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to maksimālā ieteicamā avanafila deva ir 100 mg, nepārsniedzot vienu devu 48 stundu laikā pacientiem, kuri vienlaikus lieto vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai gan specifiska mijiedarbība nav pētīta, citi CYP3A4 inhibitori, tostarp arī greipfrūtu sula, varētu palielināt avanafila iedarbību. Pacientiem ir jāiesaka izvairīties no greipfrūtu sulas 24 stundas pirms avanafila lietošanas.

#### *CYP3A4 substrāts*

Amlodipīns (5 mg dienā) palielināja avanafila 200 mg vienreizējas devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi par aptuveni 28 % un 60 %. Šīs iedarbības pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vienreizējai

avanafila devai nekonstatēja ietekmi uz amlodipīna līmeni plazmā.

Lai gan īpašas mijiedarbības starp avanafilu un rivaroksabanu un apiksabanu (abi ir CYP3A4 substrāti) nav pētītas, šāda mijiedarbība nav sagaidāma.

#### *Citohroma P450 induktori*

Iespējamā CYP induktoru, jo īpaši CYP3A4 induktoru (piemēram, bosentāna, karbamazepīna, efavirensa, fenobarbitāla un rifampicīna) ietekme uz avanafila farmakokinētiku un efektivitāti nav novērtēta. Avanafila lietošana vienlaikus ar CYP induktoru nav ieteicama, jo tā var samazināt avanafila efektivitāti.

#### Avanafila ietekme uz citām zālēm

##### *Citohroma P450 inhibīcija*

*In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām avanafils uzrādīja nelielu zāļu mijiedarbības iespējamību ar CYP1A1/2, 2A6, 2B6 un 2E1. Arī avanafila metabolītiem (M4, M16 un M27) konstatēja minimālu spēju inhibēt CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Ņemot vērā šos datus, nav sagaidāma avanafila būtiska ietekme uz citām, šo enzīmu metabolizētām zālēm.

Tā kā *in vitro* dati liecināja par iespējamu avanafila mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 un 3A4, tālāki klīniski pētījumi, lietojot omeprazolu, rosiglitazonu un dezipramīnu neuzrādīja klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6.

##### *Citohroma P450 indukcija*

Iespējama avanafila izraisīta CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 indukcija, ko pētīja *in vitro* primāros cilvēka hepatocītos, neuzrādīja nekādu potenciālu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

##### *Transportvielas*

*In vitro* pētījumi uzrādīja avanafilam nelielu spēju darboties kā P-gp substrātam un P-gp inhibitoram ar digoksīnu kā substrātu koncentrācijā, kas ir zemāka par aprēķināto intestinālo koncentrāciju. Avanafila spēja mijiedarboties ar citu P-gp mediētu zāļu transportu nav zināma.

Ņemot vērā *in vitro* datus, klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils varētu būt BCRP inhibitors. Klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 un BSEP inhibitors.

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

##### *Riociguats*

Preklīniskie pētījumi liecina par papildinošu sistēmisku asinsspiedienu pazeminošu iedarbību, FDE5 inhibitorus kombinējot ar riociguatu. Klīniskos pētījumos novērots, ka riociguats pastiprina FDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Pētītajā populācijā nav iegūti pierādījumi par šīs zāļu kombinācijas labvēlīgu klīnisko iedarbību. Vienlaicīga riociguata un FDE5 inhibitoru, arī avanafila, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

*Spedra* nav indicētas lietošanai sievietēm.

Datu par avanafila lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

### Fertilitāte

Ietekmi uz spermatozoīdu kustīgumu vai morfoloģiju pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem nekonstatēja.

Klīniskā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, 100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

*Spedra* nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā avanafila klīniskos pētījumos ziņots par reiboni un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jāzina, kā viņi reaģē uz *Spedra*.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Informācija par *Spedra* drošumu ir balstīta uz datiem par 2566 pētāmām personām, kuras lietoja avanafilu klīniskās izstrādes programmas ietvaros. Klīniskos pētījumos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, pietvīkums, aizlikts deguns un deguna blakusdobumi un sāpes mugurā. Kopumā nevēlamās blakusparādības ar avanafilu ārstētām pētāmām personām daudz biežāk radās tad, ja ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija <25 (pētāmām personām ar normālu ĶMI).

Ilgtermiņa klīniskajā pētījumā procentuālais to pacientu skaits, kuri izjuta nevēlamas blakusparādības, samazinājās, pieaugot ekspozīcijas ilgumam.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmāk tabulā nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, uzskaitītas atbilstoši MedDRA biežuma klasifikācijai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)			
Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un invāzijas			Gripa Nazofaringīts
Imūnās sistēmas traucējumi			Sezonāla alerģija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Podagra
Psihiatriski traucējumi			Bezmiegs Priekšlaicīga ejakulācija Neadekvāts afekts
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Miegainība Ar deguna blakusdobumiem saistītas galvassāpes	Psihomotora hiperaktivitāte
Acu bojājumi		Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Stenokardija Tahikardija

<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Pietvīkums	Karstuma viļņi	Paaugstināts asinsspiediens
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Aizlikts deguns	Aizlikti deguna blakusdobumi Elpas trūkums slodzes laikā	Deguna tecēšana Augšējo elpceļu aizlikums Deguna asiņošana
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		Dispepsija Slikta dūša Vemšana Diskomforta sajūta vēderā	Sausa mute Gastrīts Sāpes vēdera lejasdaļā Caureja
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			Izsitumi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Sāpes mugurā Muskuļu sasprindzinājums	Sāpes sānos Muskuļu sāpes Muskuļu spazmas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			Pollakiūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>			Dzimumlocekļa funkciju traucējumi Spontāna dzimumlocekļa erekcija Ģenitāla nieze

**Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)**

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Nogurums	Astēnija Sāpes krūtīs Gripai līdzīga saslimšana Perifēriska tūska
<b>Izmeklējumi</b>		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Patoloģiskas novirzes elektrokardiogrammā Paātrināta sirdsdarbība	Paaugstināts asinsspiediens Urīnā konstatējamas asinis Sirdsdarbības trokšņi Prostatas specifiskā antigēna pieaugums Svara pieaugums Bilirubīna pieaugums asinīs Kreatinīna pieaugums asinīs Ķermeņa temperatūras paaugstināšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot citus FDE5 inhibitorus, apraksts

Pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos, lietojot citus FDE5 inhibitorus, ziņots par dažiem neareritiskas priekšējas išēmiskas optiskas neiropātijas (NAION) un pēkšņa dzirdes zuduma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem priapisma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem hematūrijas, hematospermijas un dzimumlocekļa asiņošanas gadījumiem.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā ziņots par hipotensiju, un par sliktu dūšu, simptomu, ko bieži izraisa pazemināts asinsspiediens, ziņots klīniskajos pētījumos ar avanafilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Pēc zāļu registrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9 Pārdozēšana**

Veselām pētāmām personām lietota līdz 800 mg liela vienreizēja avanafila deva, bet pacientiem lietotas vairākas līdz 300 mg lielas devas dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas, lietojot mazākas devas, bet sastopamība un smaguma pakāpe bija lielāka.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic standarta atbalstoši pasākumi. Nav paredzams, ka nieru dialīze paātrinās klīrensu, jo avanafils ir izteikti saistīts ar plazmas olbaltumvielām un neizdalās ar urīnu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi; zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai.  
ATĶ kods: G04BE10.

#### Darbības mehānisms

Avanafils ir ļoti selektīvs un spēcīgs, atgriezenisks cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMF)- specifiskas 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitors. Kad seksuāla stimulācija izraisa lokālu slāpekļa oksīda izdalīšanos, avanafila izraisītā FDE5 inhibīcija paaugstina cGMF līmeni dzimumlocekļa *corpus cavernosum*. Tā rezultātā atslābst gludā muskulatūra, un dzimumlocekļa audos ieplūst asinis, tādējādi izraisot erekciju. Avanafils nedarbojas, ja nav seksuālas stimulācijas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka avanafils ir ļoti selektīvs pret FDE5. Tā ietekme uz FDE5 ir daudz spēcīgāka nekā uz citām zināmām fosfodiesterāzēm (> 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6; > 1000reižu spēcīgāka nekā uz FDE4, FDE8 un FDE10; > 5000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE2 un FDE7; >10 000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE1, FDE3, FDE9 un FDE11). Avanafila iedarbība uz FDE5 ir 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6, kas atrodas tīklenē un nodrošina gaismas pārvadi. Aptuveni 20 000 reižu lielāka selektivitāte pret FDE5 nekā pret FDE3, enzīmu, kas atrodams sirdī un asinsvados, ir nozīmīga, jo FDE3 ir iesaistīta sirds kontraktilitātes kontroles procesā.

Dzimumlocekļa pletismogrāfijas (*RigiScan*) pētījumā 200 mg avanafila dažiem vīriešiem jau 20 minūtes pēc zāļu lietošanas izraisīja erekciju, ko uzskatīja par pietiekamu penetrācijas veikšanai (60 % rigiditāte, nosakot ar *RigiScan*), un šo pētāmo personu kopējā atbildes reakcija pret avanafilu bija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, 20 – 40 minūšu intervālā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskos pētījumos vērtēja avanafila ietekmi uz vīriešu ar erektilo disfunkciju (ED) spēju sasniegt un uzturēt veiksmīgai dzimumakta veikšanai nepieciešamo erekciju. Avanafilu vērtēja 4 nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu līdz trīs mēnešus ilgos pētījumos vispārējā populācijā ar ED, pacientiem ar 1. vai 2. tipa cukura diabētu un ED, un pacientiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas. Ceturtajā pētījumā noskaidroja avanafila darbības iestāšanos, lietojot divas devas (100 un 200 mg) dzimumtuvības mēģinājumu ar apmierinošu dzimumakta pabeigšanu daļas ziņā katrai pētāmai personai. Avanafilu saņēma kopumā 1774 pacienti, lietojot to pēc vajadzības attiecīgi 50 mg (vienā pētījumā), 100 mg un 200 mg (četros pētījumos) devā. Pacientiem norādīja, ka viena pētījuma zāļu deva jālieto aptuveni 30 minūtes pirms dzimumakta sākuma. Ceturtajā pētījumā pacientiem norādīja mēģināt sākt dzimumaktu aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, lai novērtētu avanafila erektoģenās iedarbības iestāšanos, lietojot to pēc vajadzības pa 100 un 200 mg devā.

Turklāt pacientu apakšgrupu iekļāva atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 493 pacienti saņēma avanafilu vismaz sešus mēnešus un 153 pacienti – vismaz 12 mēnešus. Pacientus sākotnēji iedalīja avanafila 100 mg grupā un jebkurā brīdī pētījuma laikā viņi varēja lūgt avanafila devu palielināt līdz 200 mg vai samazināt līdz 50 mg, ņemot vērā viņu individuālo atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Visos pētījumos novēroja statistiski nozīmīgu visu primāro efektivitātes rādītāju uzlabošanu visām trim avanafila devām, salīdzinot ar placebo. Šīs atšķirības saglabājās ilgstošas ārstēšanas laikā (atbilstoši pētījumiem vispārējā ED populācijā, diabēta slimniekiem ar ED un vīriešiem ar ED pēc bilaterālas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas, un nemaskētā pētījuma pagarinājumā).

Vispārējā populācijā ar ED vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija 47 %, 58 % un 59 % attiecīgi avanafila 50 mg, 100 mg un 200 mg devas grupā, salīdzinot ar aptuveni 28 % placebo lietotājiem.

Vīriešiem gan ar 1., gan 2. tipa cukura diabētu vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 34 % un 40 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 21 % placebo grupā.

Vīriešiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas vidējais procentuālais sekmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 23 % un 26 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 9 % placebo lietotājiem.

Pētījumā par laiku līdz darbības sākumam avanafilam novērota statistiski nozīmīga primārā efektivitātes mainīgā raksturlieluma (veiksmīgas atbildes reakcijas vidējā proporcija pētāmai personai atbilstoši laikam pēc devas lietošanas līdz Dzimumtuvības Raksturojumam 3 (*Sexual Encounter Profile 3*) – SEP 3) uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, veiksmīgi veicot dzimumaktu 24,71% mēģinājumu, ja lietota 100 mg deva, un 28,18%, ja lietota 200 mg deva, aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, salīdzinot ar 13,78%, ja lietots placebo.

Visos avanafila pivotālos pētījumos veiksmīga dzimumakta mēģinājumu procentuālais skaits visām avanafila devām bija nozīmīgi lielāks, nekā lietojot placebo.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar *Spedra* visās pediātriskās populācijas apakšgrupās erektilās disfunkcijas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu par informāciju lietošanai pediātriskai populācijai).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Avanafils pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T<sub>max</sub> ir 30 – 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un



ritonavīra) lietošana ir saistīta ar palielinātu avanafila iedarbību plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Avanafila terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6–17 stundas.

#### Uzsūkšanās

Avanafils uzsūcas strauji. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5–0,75 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā. Lietojot avanafilu kopā ar treknu maltīti, uzsūkšanās ātrums samazinās, T<sub>max</sub> paildzinās vidēji par 1,25 stundām un C<sub>max</sub> pazeminās vidēji par 39 % (200 mg). Ietekmi uz iedarbības apjomu (AUC) nekonstatēja. Uzskata, ka nelielajām avanafila C<sub>max</sub> pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme.

#### Izkliede

Aptuveni 99 % avanafila saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no kopējās aktīvās vielas koncentrācijas, vecuma, nieru un aknu darbības. Nekonstatēja, ka avanafils uzkrātos plazmā, lietojot pa 200 mg divreiz dienā septiņas dienas. Ņemot vērā avanafila mērījumus spermā veseliem brīvprātīgajiem 45–90 minūtes pēc zāļu lietošanas, pacientu spermā var nokļūt mazāk nekā 0,0002 % lietotās devas.

#### Biotransformācija

Avanafila izvadīšanu nodrošina galvenokārt CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš) aknu mikrosomālie izoenzīmi. Galveno cirkulējošo metabolītu, M4 un M16, koncentrācija plazmā ir attiecīgi aptuveni 23 % un 29 % no pamatsavienojuma. M4 metabolītam ir līdzīga selektivitāte pret fosfodiesterāzi kā avanafilam, un *in vitro* noteiktais FDE5 inhibējošais spēks ir 18 % no avanafilam piemītošā. Tādēļ M4 veido aptuveni 4 % no kopējās farmakoloģiskās aktivitātes. M16 metabolīts neiedarbojās uz FDE5.

#### Eliminācija

Cilvēka organismā avanafils plaši metabolizējas. Pēc perorālas lietošanas avanafils izdalās metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 63 % iekšķīgi lietotās devas) un mazākā mērā ar urīnu (aptuveni 21 % iekšķīgi lietotās devas).

#### Citas īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem un vecākiem) iedarbība bija līdzīga kā jaunākiem pacientiem (18–45 gadus veciem). Tomēr dati par pacientiem, kuri ir vecāki par 70 gadiem, ir ierobežoti.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pētāmām personām ar viegliem (kreatinīna klīrenss  $\geq 50$  –  $< 80$  ml/min) un vidēji smagiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  –  $< 50$  ml/min) nieru darbības traucējumiem vienreizējas avanafila 200 mg devas farmakokinētika nemainījās. Dati par pētāmām personām ar smagu nieru mazspēju vai nieru slimību terminālā stadijā, kad veic hemodialīzi, nav pieejami.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Lietojot vienreizēju avanafila 200 mg devu, pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) iedarbība bija līdzīga kā pētāmām personām ar normālu aknu darbību.

Iedarbība četras stundas pēc 200 mg avanafila lietošanas pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bija mazāka nekā pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Maksimālā koncentrācija un iedarbība bija līdzīga, kā novērots pēc tam, kad pētāmās personas ar normālu aknu darbību lietoja efektīvu avanafila 100 mg devu.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumā žurkām, lietojot 1000 mg/kg dienā, devu, kas izraisīja arī toksicitāti ārstētiem tēviņiem un mātītēm, konstatēja fertilitātes un spermatozoīdu kustīguma samazināšanos, pārošanās ciklu izmaiņas un palielinātu patoloģisku spermatozoīdu procentuālo daudzumu. Lietojot līdz 300 mg/kg dienā lielas devas (žurku tēviņiem deviņas reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība cilvēkam, balstoties uz nesaistītās vielas AUC, lietojot 200 mg devu), ietekmi uz fertilitāti vai spermas rādītājiem nekonstatēja. Ar ārstēšanu saistītas sēklinieku pārmaiņas pelēm vai žurkām, kuras ārstēja ar devām līdz 600 vai 1000 mg/kg dienā divus gadus, nekonstatēja, tāpat sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja arī suņiem, kurus ar avanafilu ārstēja deviņus mēnešus pie iedarbības līmeņa, kas 110 reizu pārsniedz iedarbību, kāda tiek sasniegta, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MCID).

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reizu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup> 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Fumārskābe  
Hidroksipropilceluloze  
Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota  
Kalcija karbonāts  
Magnija stearāts  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PHTFE/alumīnija, perforēti dozējami vienību blisteri kastītē pa 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1 un 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)**

EU/1/13/841/004-007

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. 21. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Spedra* 200 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 200 mg avanafila (*Avanafilum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Gaiši dzeltenas ovālas tabletes ar „200” iespaidumu vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektilās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

##### *Lietošana pieaugušiem vīriešiem*

Ieteicamā deva ir 100 mg, ko lieto pēc nepieciešamības aptuveni 15 – 30 minūtes pirms dzimumakta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ņemot vērā efektivitāti un panesību konkrētam pacientam, devu var palielināt līdz maksimālajai devai 200 mg vai samazināt līdz 50 mg. Maksimālais ieteicamais lietošanas biežums ir viena deva dienā. Lai būtu atbildes reakcija uz ārstēšanu, nepieciešama seksuāla stimulācija.

##### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Par pacientiem vecumā no 70 gadiem datu apjoms ir ierobežots.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min) deva nav jāpielāgo. *Spedra* lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\geq 30$  ml/min, bet  $< 80$  ml/min), kuri tika iesaistīti 3. fāzes pētījumos novēroja samazinātu efektivitāti, salīdzinot ar tiem, kuriem bija normāla nieru darbība.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) *Spedra* lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) ārstēšana jāuzsāk ar minimālo efektīvo devu un deva jāpielāgo atbilstoši zāļu tolerancesi.

##### *Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu*

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

#### *Pediātriskā populācija*

*Spedra* nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

#### Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

##### *CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana*

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem ārstēšanu ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (tostarp arī eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu), maksimālā ieteicamā avanafila deva nedrīkst pārsniegt 100 mg, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz 48 stundas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Lietojot *Spedra* kopā ar ēdienu, tā iedarbības sākums var būt aizkavēts, salīdzinot ar tā lietošanu tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu)

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoru, arī avanafila, lietošana vienlaikus ar guanilāta ciklāzes stimulatoriem, piemēram, riociguātu, ir kontrindicēta, jo iespējama simptomātiska hipotensija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pirms *Spedra* nozīmēšanas ārstiem jāņem vērā iespējama risks sirdij, ko rada seksuālā aktivitāte pacientiem ar esošu kardiovaskulāru slimību.

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

- pacientiem, kuriem bijis miokarda infarkts, insults vai dzīvībai bīstama aritmija pēdējo sešu mēnešu laikā;
- pacientiem, kuriem miera stāvoklī ir hipotensija (asinsspiediens < 90/50 mmHg) vai hipertensija (asinsspiediens > 170/100 mmHg);
- pacientiem ar nestabilu stenokardiju, stenokardiju dzimumakta laikā vai sastrēguma sirds mazspēju – 2. vai smagākas funkcionālās klases sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas klasifikācijas.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas).

Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Pacienti, kuriem ir redzes zudums vienā acī nearteritiskas priekšējas išēmiskas optiskas neiropātijas (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy; NAION*) dēļ, neatkarīgi no tā, vai šī epizode bija vai nebija saistīta ar iepriekšēju FDE5 inhibitora iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

Pacienti, kuri lieto spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (tostarp arī ketokonazolu, ritonavīru, atazanavīru, klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, nefazodonu, nelfinavīru, sakvinavīru un telitromicīnu) (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms farmakoloģiskas terapijas apsvēršanas jānoskaidro medicīniskā anamnēze un jāveic fiziska izmeklēšana, lai diagnosticētu erektilo disfunkciju un noteiktu iespējamus pamatcēloņus.

##### Kardiovaskulārais statuss

Pirms erektilās disfunkcijas ārstēšanas uzsākšanas ārstiem jānovērtē pacientu kardiovaskulārais statuss, jo dzimumdzīve rada zināmu risku sirdij (skatīt 4.3. apakšpunktu). Avanafilam ir vazodilatatora īpašības, kas izraisa vieglu un īslaicīgu asinsspiediena pazemināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), tādēļ tas pastiprina nitrātu hipotensīvo ietekmi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacienti, kuriem ir kreisā kambara izplūdes trakta nosprostošanās, piemēram, aortālā vārstuļa stenoze un idiopātiska hipertrofiska subaortāla stenoze, var būt jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī FDE5 inhibitoru iedarbību.

##### Priapisms

Pacienti, kuriem erekcija saglabājas četras stundas vai ilgāk (priapisms), jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību. Ja priapismu nekavējoties neārstē, iespējams dzimumlocekļa audu bojājums un pastāvīgs potences zudums. Avanafilu jālieto piesardzīgi pacientiem, kam ir anatomiska dzimumlocekļa deformācija (piemēram, izliekums, kavernoza fibroze vai Peironi slimība), vai pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var radīt noslieci uz priapismu (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

##### Redzes traucējumi

Saistībā ar citu FDE5 inhibitoru lietošanu ziņots par redzes traucējumiem un nearteriālas priekšējās išēmiskas optiskas neiropātijas (NAION) gadījumiem. Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja pēkšņi rodas redzes traucējumi, nekavējoties jāpārtrauc *Spedra* lietošana un jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Ietekme uz asiņošanu

*In vitro* pētījumi ar cilvēka trombocītiem liecina, ka FDE5 inhibitori paši neietekmē trombocītu agregāciju, bet augstā (supraterapeitiskā) devā tie pastiprina slāpekļa oksīda donorvielas nātrija nitroprusīda antiagreganta iedarbību. Cilvēkiem atsevišķi vai kombinācijā ar acetilsalicilskābi lietoti FDE5 inhibitori neietekmē asinštecē laiku.

Informācija par drošumu, lietojot avanafilu pacientiem, kam ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla, nav pieejama. Tādēļ šādiem pacientiem avanafilu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas.

##### Pavājināta dzirde vai pēkšņš dzirdes zudums

Pacientiem jāiesaka pārtraukt FDE5 inhibitoru, tostarp arī avanafila lietošanu un meklēt medicīnisku palīdzību, ja pēkšņi pasliktinās dzirde vai rodas dzirdes zudums. Par šiem traucējumiem, kurus var pavadīt troksnis ausīs un reibonis, ir ziņots kā par laika ziņā saistītiem ar FDE5 inhibitoru lietošanu. Nav iespējams noteikt, vai šie traucējumi tiešā veidā ir saistīti ar FDE5 inhibitoru lietošanu vai citiem faktoriem.

##### Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

Alfa blokatoru un avanafila vienlaikus lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju dažiem pacientiem savstarpēji papildinošas asinšvadus paplašinošas ietekmes dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāņem vērā šādi fakti:

- pirms *Spedra* lietošanas uzsākšanas pacientu stāvoklim jābūt stabilam, lietojot alfa blokatoru. Pacienti, kuriem, lietojot tikai alfa blokatoru, konstatējama hemodinamiska nestabilitāte, lietojot vienlaikus avanafilu, ir pakļauti paaugstinātam simptomātiskas hipotensijas riskam;
- pacientiem, kuru stāvoklis ir stabils, lietojot alfa blokatoru, avanafila lietošana jāsāk ar mazāko 50 mg devu;
- pacientiem, kuri jau lieto optimālu *Spedra* devu, alfa blokatora terapija jāuzsāk ar vismazāko devu. Alfa blokatora devas pakāpeniska palielināšana var būt saistīta ar turpmāku asinsspiediena pazemināšanos, lietojot avanafilu;

- avanafila un alfa blokatoru kombinētas lietošanas drošumu var ietekmēt citi mainīgie rādītāji, tostarp arī intravaskulārā tilpuma samazināšanās un citas antihipertensīvās zāles.

#### CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

Avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ketokonazolu vai ritonavīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

#### Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

*Spedra* un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka *Spedra* nedrīkst lietot šādās kombinācijās.

#### Vienlaikus lietošana ar alkoholu

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti jāinformē, ka avanafila lietošana kopā ar alkoholu var palielināt hipotensijas, reiboņa vai ģīboņa iespējamību. Ārstiem pacienti arī jābrīdina, kā rīkoties ortostatiskas hipotensijas simptomu gadījumā.

#### Nepētītās pacientu grupas

Avanafils nav novērtēts pacientiem, kam erektilo disfunkciju izraisa muguras smadzeņu bojājums vai citi neiroloģiski traucējumi un pētāmām personām ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

##### *Nitrāti*

Pierādīts, ka avanafils veseliem cilvēkiem pastiprina nitrātu hipotensīvo iedarbību, salīdzinot ar placebo. Uzskata, ka to izraisa kombinēta nitrātu un avanafila ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF ceļu. Tādēļ avanafila lietošana pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus vai slāpekļa oksīda donorvielas (piemēram, amilnitrītu) jebkādā formā, ir kontrindicēta. Ja pacients iepriekšējo 12 stundu laikā lietojis avanafilu un viņam dzīvībai bīstamā situācijā medicīniski nepieciešams lietot nitrātus, nozīmīgs un potenciāli bīstamas asinsspiediena pazemināšanās risks ir palielināts. Šādos gadījumos nitrātus drīkst lietot vienīgi stingrā medicīniskā uzraudzībā, veicot atbilstošu hemodinamikas kontroli (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### *Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles*

Kā vazodilatators avanafils var pazemināt sistēmisko asinsspiedienu. Ja *Spedra* lieto kombinācijā ar citām sistēmisko asinsspiedienu pazeminošām zālēm, šī summējošā ietekme var izraisīt simptomātisku hipotensiju (piemēram, reiboni, neskaidru sajūtu galvā, ģīboni vai pirmsģīboņa stāvokli). 3. fāzes klīniskos pētījumos hipotensiju nekonstatēja, bet dažkārt novēroja reiboņa epizodes (skatīt 4.8. apakšpunktu). III fāzes klīniskos pētījumos konstatēja vienu ģīboņa epizodi, lietojot placebo, un vienu epizodi, lietojot 100 mg avanafila.

Pacienti ar kreisā kambara izplūdes trakta nosprostojumu (piemēram, aortālā vārstuļa stenozi, idiopātisku hipertrofisku subaortālu stenozi) un smagiem asinsspiediena autonomās kontroles traucējumiem var būt īpaši jutīgi pret vazodilatatoru, tostarp arī avanafila iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### *Alfa blokatori*

Hemodinamisko mijiedarbību ar doksazosīnu un tamsulosīnu pētīja veselām pētāmām personām divu periodu krusteniska plānojuma pētījumā. Pacientiem, kuri lieto stabilu doksazosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 2,5 un 6,0 mmHg. Kopumā 7/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja vērtības vai pazeminājumu, salīdzinot ar rādītājiem pētījuma sākumā, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lietoja stabilu tamsulosīna devu, placebo koriģētais vidējais maksimālais sistoliskā asinsspiediena pazeminājums stāvus un guļus stāvoklī pēc avanafila lietošanas bija attiecīgi 3,6 un 3,1 mmHg, un 5/24 pētāmām personām pēc avanafila lietošanas konstatēja asinsspiediena vērtības vai

pazeminājumu, salīdzinot ar pētījuma sākumu, kas varēja būt klīniski nozīmīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori*

Veica klīnisko pētījumu, lai novērtētu avanafila ietekmi uz atsevišķu antihipertensīvo līdzekļu (amlodipīna un enalapriļa) asinsspiedienu pazeminošās darbības pastiprināšanu. Rezultāti liecināja, ka, salīdzinot ar placebo, vidējais maksimālais asinsspiediena pazeminājums guļus stāvoklī pēc enalapriļa un avanafila vienlaikus lietošanas ir 2/3 mmHg, bet pēc amlodipīna un avanafila lietošanas – 1/-1 mmHg. Lietojot enalapriļu un avanafilu atsevišķi, konstatēja statistiski nozīmīgas maksimālā diastoliskā asinsspiediena pazeminājuma guļus stāvoklī atšķirības, salīdzinot ar pētījuma sākumu. Diastoliskais asinsspiediens sākotnējā līmenī atjaunojās četras stundas pēc avanafila devas lietošanas. Abās grupās vienai pētāmai personai asinsspiediens pazeminājās, neizraisot hipotensijas simptomus, un šis pazeminājums izzuda vienas stundas laikā kopš rašanās brīža. Avanafils neietekmēja amlodipīna farmakokinētiku, bet amlodipīns palielināja avanafila maksimālo un kopējo iedarbību attiecīgi par 28 % un 60 % (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Alkohols*

Alkohola lietošana kombinācijā ar avanafilu var palielināt simptomātiskas hipotensijas iespējamību. Vienreizējas devas trīsvirzienu krusteniska plānojuma pētījumā, kurā vērtēja ietekmi uz veselām pētāmām personām, vidējais maksimālais diastoliskā asinsspiediena pazeminājums pēc avanafila lietošanas kombinācijā ar alkoholu bija nozīmīgi lielāks nekā pēc avanafila (3,2 mmHg) vai alkohola (5,0 mmHg) atsevišķas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi*

Avanafila un citu FDE5 inhibitoru vai citu erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļu kombināciju drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Citu vielu ietekme uz avanafilu

Avanafils ir CYP3A4 substrāts un to metabolizē galvenokārt šis izoenzīms. Pētījumos pierādīts, ka zāles, kas nomāc CYP3A4, var pastiprināt avanafila iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *CYP3A4 inhibitori*

Ketokonazols (400 mg dienā), selektīvs un ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un iedarbību (AUC) attiecīgi 3 un 14 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Ritonavīrs (600 mg dienā), ļoti spēcīgs CYP3A4 inhibitors, kas inhibē arī CYP2C9, paaugstināja vienreizējas avanafila 50 mg devas C<sub>max</sub> un AUC aptuveni 2 un 13 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 9 stundām. Paredzams, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolam, vorikonazolam, klaritromicīnam, nefazodonam, sakvinavīram, nelfinavīram, indinavīram, atazanavīram un telitromicīnam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to avanafila lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem ir kontraindicēta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Eritromicīns (500 mg dienā), vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, paaugstināja vienreizējas avanafila 200 mg devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi aptuveni 2 un 3 reizes un pagarināja avanafila eliminācijas pusperiodu līdz aptuveni 8 stundām. Paredzams, ka citiem vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, amprenavīram, aprepitantam, diltiazemam, flukonazolam, fosamprenavīram un verapamilam) būs līdzīga ietekme. Līdz ar to maksimālā ieteicamā avanafila deva ir 100 mg, nepārsniedzot vienu devu 48 stundu laikā pacientiem, kuri vienlaikus lieto vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lai gan specifiska mijiedarbība nav pētīta, citi CYP3A4 inhibitori, tostarp arī greipfrūtu sula, varētu palielināt avanafila iedarbību. Pacientiem ir jāiesaka izvairīties no greipfrūtu sulas 24 stundas pirms avanafila lietošanas.

#### *CYP3A4 substrāts*

Amlodipīns (5 mg dienā) palielināja avanafila 200 mg vienreizējas devas C<sub>max</sub> un AUC attiecīgi par aptuveni 28 % un 60 %. Šīs iedarbības pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vienreizējai



avanafila devai nekonstatēja ietekmi uz amlodipīna līmeni plazmā.

Lai gan īpašas mijiedarbības starp avanafilu un rivaroksabanu un apiksabanu (abi ir CYP3A4 substrāti) nav pētītas, šāda mijiedarbība nav sagaidāma.

#### *Citohroma P450 induktori*

Iespējamā CYP induktoru, jo īpaši CYP3A4 induktoru (piemēram, bosentāna, karbamazepīna, efavirenza, fenobarbitāla un rifampicīna) ietekme uz avanafila farmakokinētiku un efektivitāti nav novērtēta. Avanafila lietošana vienlaikus ar CYP induktoru nav ieteicama, jo tā var samazināt avanafila efektivitāti.

#### Avanafila ietekme uz citām zālēm

##### *Citohroma P450 inhibīcija*

*In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām avanafils uzrādīja nelielu zāļu mijiedarbības iespējamību ar CYP1A1/2, 2A6, 2B6 un 2E1. Arī avanafila metabolītiem (M4, M16 un M27) konstatēja minimālu spēju inhibēt CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4. Ņemot vērā šos datus, nav sagaidāma avanafila būtiska ietekme uz citām, šo enzīmu metabolizētām zālēm.

Tā kā *in vitro* dati liecināja par iespējamu avanafila mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 un 3A4, tālāki klīniski pētījumi, lietojot omeprazolu, rosiglitazonu un dezipramīnu neuzrādīja klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar CYP 2C19, 2C8/9, 2D6.

##### *Citohroma P450 indukcija*

Iespējama avanafila izraisīta CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 indukcija, ko pētīja *in vitro* primāros cilvēka hepatocītos, neuzrādīja nekādu potenciālu mijiedarbību klīniski nozīmīgā koncentrācijā.

##### *Transportvielas*

*In vitro* pētījumi uzrādīja avanafilam nelielu spēju darboties kā P-gp substrātam un P-gp inhibitoram ar digoksīnu kā substrātu koncentrācijā, kas ir zemāka par aprēķināto intestinālo koncentrāciju. Avanafila spēja mijiedarboties ar citu P-gp mediētu zāļu transportu nav zināma.

Ņemot vērā *in vitro* datus, klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils varētu būt BCRP inhibitors. Klīniski pietiekamā koncentrācijā avanafils nav OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 un BSEP inhibitors.

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

##### *Riociguats*

Preklīniskie pētījumi liecina par papildinošu sistēmisku asinsspiedienu pazeminošu iedarbību, FDE5 inhibitorus kombinējot ar riociguatu. Klīniskos pētījumos novērots, ka riociguats pastiprina FDE5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Pētītajā populācijā nav iegūti pierādījumi par šīs zāļu kombinācijas labvēlīgu klīnisko iedarbību. Vienlaicīga riociguata un FDE5 inhibitoru, arī avanafila, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

*Spedra* nav indicētas lietošanai sievietēm.

Datu par avanafila lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

### Fertilitāte

Ietekmi uz spermatozoīdu kustīgumu vai morfoloģiju pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas veselīgiem brīvpriekšajiem nekonstatēja.

Klīniskā pētījumā ar veselīgiem brīvpriekšajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, 100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

*Spedra* nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā avanafila klīniskos pētījumos ziņots par reiboni un redzes traucējumiem, tādēļ pacientiem pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jāzina, kā viņi reaģē uz *Spedra*.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Informācija par *Spedra* drošumu ir balstīta uz datiem par 2566 pētāmām personām, kuras lietoja avanafilu klīniskās izstrādes programmas ietvaros. Klīniskos pētījumos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes, pietvīkums, aizlikts deguns un deguna blakusdobumi un sāpes mugurā. Kopumā nevēlamās blakusparādības ar avanafilu ārstētām pētāmām personām daudz biežāk radās tad, ja ķermeņa masas indekss (ĶMI) bija <25 (pētāmām personām ar normālu ĶMI).

Ilgtermiņa klīniskajā pētījumā procentuālais to pacientu skaits, kuri izjuta nevēlamas blakusparādības, samazinājās, pieaugot ekspozīcijas ilgumam.

##### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Turpmāk tabulā nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, uzskaitītas atbilstoši MedDRA biežuma klasifikācijai: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)			
Orgānu sistēmu grupa	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un invāzijas			Gripa Nazofaringīts
Imūnās sistēmas traucējumi			Sezonāla alerģija
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Podagra
Psihiatriski traucējumi			Bezmiegs Priekšlaicīga ejakulācija Neadekvāts afekts
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis Miegainība Ar deguna blakusdobumiem saistītas galvassāpes	Psihomotora hiperaktivitāte
Acu bojājumi		Neskaidra redze	
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves	Stenokardija Tahikardija

<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Pietvīkums	Karstuma viļņi	Paaugstināts asinsspiediens
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Aizlikts deguns	Aizlikti deguna blakusdobumi Elpas trūkums slodzes laikā	Deguna tecēšana Augšējo elpceļu aizlikums Deguna asiņošana
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		Dispepsija Slikta dūša Vemšana Diskomforta sajūta vēderā	Sausa mute Gastrīts Sāpes vēdera lejasdaļā Caureja
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			Izsitumi
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		Sāpes mugurā Muskuļu sasprindzinājums	Sāpes sānos Muskuļu sāpes Muskuļu spazmas
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			Pollakiūrija
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>			Dzimumlocekļa funkciju traucējumi Spontāna dzimumlocekļa erekcija Ģenitāla nieze

**Nevēlamā blakusparādība (MedDRA ieteiktais termins)**

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>		Nogurums	Astēnija Sāpes krūtīs Gripai līdzīga saslimšana Perifēriska tūska
<b>Izmeklējumi</b>		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis Patoloģiskas novirzes elektrokardiogrammā Paātrināta sirdsdarbība	Paaugstināts asinsspiediens Urīnā konstatējamas asinis Sirdsdarbības trokšņi Prostatas specifiskā antigēna pieaugums Svara pieaugums Bilirubīna pieaugums asinīs Kreatinīna pieaugums asinīs Ķermeņa temperatūras paaugstināšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot citus FDE5 inhibitorus, apraksts

Pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos, lietojot citus FDE5 inhibitorus, ziņots par dažiem neareritiskas priekšējas išēmiskas optiskas neiropātijas (NAION) un pēkšņa dzirdes zuduma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem priapisma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos ziņots par dažiem hematūrijas, hematospermijas un dzimumlocekļa asiņošanas gadījumiem.

Lietojo citus FDE5 inhibitorus, pēcregistrācijas periodā ziņots par hipotensiju, un par sliktu dūšu, simptomu, ko bieži izraisa pazemināts asinsspiediens, ziņots klīniskajos pētījumos ar avanafilu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Pēc zāļu registrācijas ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9 Pārdozēšana**

Veselām pētāmām personām lietota līdz 800 mg liela vienreizēja avanafila deva, bet pacientiem lietotas vairākas līdz 300 mg lielas devas dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas, lietojot mazākas devas, bet sastopamība un smaguma pakāpe bija lielāka.

Pārdozēšanas gadījumā, ja nepieciešams, jāveic standarta atbalstoši pasākumi. Nav paredzams, ka nieru dialīze paātrinās klīrensu, jo avanafils ir izteikti saistīts ar plazmas olbaltumvielām un neizdalās ar urīnu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Uroloģiskie līdzekļi; zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai.  
ATĶ kods: G04BE10.

#### Darbības mehānisms

Avanafils ir ļoti selektīvs un spēcīgs, atgriezenisks cikliskā guanozīna monofosfāta (cGMF)- specifiskas 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitors. Kad seksuāla stimulācija izraisa lokālu slāpekļa oksīda izdalīšanos, avanafila izraisītā FDE5 inhibīcija paaugstina cGMF līmeni dzimumlocekļa *corpus cavernosum*. Tā rezultātā atslābst gludā muskulatūra, un dzimumlocekļa audos ieplūst asinis, tādējādi izraisot erekciju. Avanafils nedarbojas, ja nav seksuālas stimulācijas.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

*In vitro* pētījumos pierādīts, ka avanafils ir ļoti selektīvs pret FDE5. Tā ietekme uz FDE5 ir daudz spēcīgāka nekā uz citām zināmām fosfodiesterāzēm (> 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6; > 1000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE4, FDE8 un FDE10; > 5000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE2 un FDE7; > 10 000 reižu spēcīgāka nekā uz FDE1, FDE3, FDE9 un FDE11). Avanafila iedarbība uz FDE5 ir 100 reižu spēcīgāka nekā uz FDE6, kas atrodas tīklenē un nodrošina gaismas pārvadi. Aptuveni 20 000 reižu lielāka selektivitāte pret FDE5 nekā pret FDE3, enzīmu, kas atrodams sirdī un asinsvados, ir nozīmīga, jo FDE3 ir iesaistīta sirds kontraktilitātes kontroles procesā.

Dzimumlocekļa pletismogrāfijas (*RigiScan*) pētījumā 200 mg avanafila dažiem vīriešiem jau 20 minūtes pēc zāļu lietošanas izraisīja erekciju, ko uzskatīja par pietiekamu penetrācijas veikšanai (60 % rigiditāte, nosakot ar *RigiScan*), un šo pētāmo personu kopējā atbildes reakcija pret avanafilu bija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar placebo, 20 – 40 minūšu intervālā.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskos pētījumos vērtēja avanafila ietekmi uz vīriešu ar erektilo disfunkciju (ED) spēju sasniegt un uzturēt veiksmīgai dzimumakta veikšanai nepieciešamo erekciju. Avanafilu vērtēja 4 nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu līdz trīs mēnešus ilgos pētījumos vispārējā populācijā ar ED, pacientiem ar 1. vai 2. tipa cukura diabētu un ED, un pacientiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas. Ceturtajā pētījumā noskaidroja avanafila darbības iestāšanos, lietojot divas devas (100 un 200 mg) dzimumtuvības mēģinājumu ar apmierinošu dzimumakta pabeigšanu daļas ziņā katrai pētāmai personai. Avanafilu saņēma kopumā 1774 pacienti, lietojot to pēc vajadzības attiecīgi 50 mg (vienā pētījumā), 100 mg un 200 mg (četros pētījumos) devā. Pacientiem norādīja, ka viena pētījuma zāļu deva jālieto aptuveni 30 minūtes pirms dzimumakta sākuma. Ceturtajā pētījumā pacientiem norādīja mēģināt sākt dzimumaktu aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, lai novērtētu avanafila erektoģenās iedarbības iestāšanos, lietojot to pēc vajadzības pa 100 un 200 mg devā.

Turklāt pacientu apakšgrupu iekļāva atklātā pētījuma pagarinājumā, kurā 493 pacienti saņēma avanafilu vismaz sešus mēnešus un 153 pacienti – vismaz 12 mēnešus. Pacientus sākotnēji iedalīja avanafila 100 mg grupā un jebkurā brīdī pētījuma laikā viņi varēja lūgt avanafila devu palielināt līdz 200 mg vai samazināt līdz 50 mg, ņemot vērā viņu individuālo atbildes reakciju uz ārstēšanu.

Visos pētījumos novēroja statistiski nozīmīgu visu primāro efektivitātes rādītāju uzlabošanu visām trim avanafila devām, salīdzinot ar placebo. Šīs atšķirības saglabājās ilgstošas ārstēšanas laikā (atbilstoši pētījumiem vispārējā ED populācijā, diabēta slimniekiem ar ED un vīriešiem ar ED pēc bilaterālas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas, un nemaskētā pētījuma pagarinājumā).

Vispārējā populācijā ar ED vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija 47 %, 58 % un 59 % attiecīgi avanafila 50 mg, 100 mg un 200 mg devas grupā, salīdzinot ar aptuveni 28 % placebo lietotājiem.

Vīriešiem gan ar 1., gan 2. tipa cukura diabētu vidējais procentuālais veiksmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 34 % un 40 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 21 % placebo grupā.

Vīriešiem ar ED pēc abpusējas nervus saudzējošas radikālas prostatektomijas vidējais procentuālais sekmīgu dzimumakta mēģinājumu skaits bija aptuveni 23 % un 26 % attiecīgi avanafila 100 mg un 200 mg grupā, salīdzinot ar aptuveni 9 % placebo lietotājiem.

Pētījumā par laiku līdz darbības sākumam avanafilam novērota statistiski nozīmīga primārā efektivitātes mainīgā raksturlieluma (veiksmīgas atbildes reakcijas vidējā proporcija pētāmai personai atbilstoši laikam pēc devas lietošanas līdz Dzimumtuvības Raksturojumam 3 (*Sexual Encounter Profile 3*) – SEP 3) uzlabošanās, salīdzinot ar placebo, veiksmīgi veicot dzimumaktu 24,71% mēģinājumu, ja lietota 100 mg deva, un 28,18%, ja lietota 200 mg deva, aptuveni 15 minūtes pēc devas lietošanas, salīdzinot ar 13,78%, ja lietots placebo.

Visos avanafila pivotālos pētījumos veiksmīga dzimumakta mēģinājumu procentuālais skaits visām avanafila devām bija nozīmīgi lielāks, nekā lietojot placebo.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar *Spedra* visās pediātriskās populācijas apakšgrupās erektilās disfunkcijas gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu par informāciju lietošanai pediātriskai populācijai).

## **5.2 Farmakokinētiskās īpašības**

Avanafils pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T<sub>max</sub> ir 30 - 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un

ritonavīra) lietošana ir saistīta ar palielinātu avanafila iedarbību plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Avanafila terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6–17 stundas.

#### Uzsūkšanās

Avanafils uzsūcas strauji. Maksimālā novērotā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5–0,75 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā. Lietojot avanafilu kopā ar treknu maltīti, uzsūkšanās ātrums samazinās, T<sub>max</sub> paildzinās vidēji par 1,25 stundām un C<sub>max</sub> pazeminās vidēji par 39 % (200 mg). Ietekmi uz iedarbības apjomu (AUC) nekonstatēja. Uzskata, ka nelielajām avanafila C<sub>max</sub> pārmaiņām ir minimāla klīniska nozīme.

#### Izklīde

Aptuveni 99 % avanafila saistās ar plazmas olbaltumvielām. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav atkarīga no kopējās aktīvās vielas koncentrācijas, vecuma, nieru un aknu darbības. Nekonstatēja, ka avanafils uzkrātos plazmā, lietojot pa 200 mg divreiz dienā septiņas dienas. Ņemot vērā avanafila mērījumus spermā veseliem brīvprātīgajiem 45–90 minūtes pēc zāļu lietošanas, pacientu spermā var nokļūt mazāk nekā 0,0002 % lietotās devas.

#### Biotransformācija

Avanafila izvadīšanu nodrošina galvenokārt CYP3A4 (galvenais ceļš) un CYP2C9 (mazāk nozīmīgs ceļš) aknu mikrosomālie izoenzīmi. Galveno cirkulējošo metabolītu, M4 un M16, koncentrācija plazmā ir attiecīgi aptuveni 23 % un 29 % no pamatsavienojuma. M4 metabolītam ir līdzīga selektivitāte pret fosfodiesterāzi kā avanafilam, un *in vitro* noteiktais FDE5 inhibējošais spēks ir 18 % no avanafilam piemītošā. Tādēļ M4 veido aptuveni 4 % no kopējās farmakoloģiskās aktivitātes. M16 metabolīts neiedarbojās uz FDE5.

#### Eliminācija

Cilvēka organismā avanafils plaši metabolizējas. Pēc perorālas lietošanas avanafils izdalās metabolītu veidā galvenokārt ar izkārnījumiem (aptuveni 63 % iekšķīgi lietotās devas) un mazākā mērā ar urīnu (aptuveni 21 % iekšķīgi lietotās devas).

#### Citas īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem un vecākiem) iedarbība bija līdzīga kā jaunākiem pacientiem (18–45 gadus veciem). Tomēr dati par pacientiem, kuri ir vecāki par 70 gadiem, ir ierobežoti.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pētāmām personām ar viegliem (kreatinīna klīrens  $\geq 50 - < 80$  ml/min) un vidēji smagiem (kreatinīna klīrens  $\geq 30 - < 50$  ml/min) nieru darbības traucējumiem vienreizējas avanafila 200 mg devas farmakokinētika nemainījās. Dati par pētāmām personām ar smagu nieru mazspēju vai nieru slimību terminālā stadijā, kad veic hemodialīzi, nav pieejami.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Lietojot vienreizēju avanafila 200 mg devu, pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) iedarbība bija līdzīga kā pētāmām personām ar normālu aknu darbību.

Iedarbība četras stundas pēc 200 mg avanafila lietošanas pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child Pugh* klasifikācijas) bija mazāka nekā pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Maksimālā koncentrācija un iedarbība bija līdzīga, kā novērots pēc tam, kad pētāmās personas ar normālu aknu darbību lietoja efektīvu avanafila 100 mg devu.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Fertilitātes un agrīnas embrija attīstības pētījumā žurkām, lietojot 1000 mg/kg dienā, devu, kas izraisīja arī toksicitāti ārstētiem tēviņiem un mātītēm, konstatēja fertilitātes un spermatozoīdu kustīguma samazināšanos, pārošanās ciklu izmaiņas un palielinātu patoloģisku spermatozoīdu procentuālo daudzumu. Lietojot līdz 300 mg/kg dienā lielas devas (žurku tēviņiem deviņas reizes lielāka iedarbība nekā iedarbība cilvēkam, balstoties uz nesaistītās vielas AUC, lietojot 200 mg devu), ietekmi uz fertilitāti vai spermas rādītājiem nekonstatēja. Ar ārstēšanu saistītas sēklinieku pārmaiņas pelēm vai žurkām, kuras ārstēja ar devām līdz 600 vai 1000 mg/kg dienā divus gadus, nekonstatēja, tāpat sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja arī suņiem, kurus ar avanafilu ārstēja deviņus mēnešus pie iedarbības līmeņa, kas 110 reizu pārsniedz iedarbību, kāda tiek sasniegta, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu (MCID).

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reizu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup> 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m<sup>2</sup>).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Fumārskābe  
Hidroksipropilceluloze  
Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota  
Kalcija karbonāts  
Magnija stearāts  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

PVH/PHTFE/alumīnija, perforēti dozējamo vienību blisteri kastītē pa 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1 un 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/841/008-011

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. 21. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra 50 mg tabletes*  
*Avanafilum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg avanafila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

4 x 1 tablete  
8 x 1 tablete  
12 x 1 tablete

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/841/001 4 tabletes  
EU/1/13/841/002 8 tabletes  
EU/1/13/841/003 12 tablešu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Spedra 50 mg*

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra 50 mg tabletes*  
*Avanafilum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini Luxembourg

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra* 100 mg tabletes  
*Avanafilum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 100 mg avanafila.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

2 x 1 tablete  
4 x 1 tablete  
8 x 1 tablete  
12 x 1 tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**



**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/841/004 2 tabletes  
EU/1/13/841/005 4 tabletes  
EU/1/13/841/006 8 tabletes  
EU/1/13/841/007 12 tablešu

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Spedra* 100 mg

**19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra 100 mg tabletes*  
*Avanafilum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini Luxembourg

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra 200 mg tabletes*  
*Avanafilum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 200 mg avanafila.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

4 x 1 tablete  
8 x 1 tablete  
12 x 1 tablete  
2 x 1 tablete

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/841/008 4 tabletes  
EU/1/13/841/009 8 tabletes  
EU/1/13/841/010 12 tablešu  
EU/1/13/841/011 2 tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Spedra 200 mg*

**21. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**22. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}  
SN: {numurs}  
NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

*Spedra 200 mg tabletes*  
*Avanafilum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Menarini Luxembourg

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

### *Spedra 50 mg tabletes*

*Avanafilum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas
3. Kā lietot *Spedra*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Spedra*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto**

##### Kas ir *Spedra*

*Spedra* satur aktīvo vielu avanafilu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoriem. *Spedra* ir ārstēšanas līdzeklis pieaugušiem vīriešiem, kuri cieš no erektilās disfunkcijas (ko dēvē arī par impotenci). Tas ir tad, kad Jūs nevarat sasniegt dzimumlocekļa erekciju vai tas nesaglabājas cietis, lai varētu veikt dzimumaktu.

*Spedra* darbojas, palīdzot atslābināties dzimumlocekļa asinsvadiem. Tā rezultātā palielinās asins plūsma dzimumloceklī, kas palīdz tam kļūt cietam un erekētātam, kad Jūs izjūtat seksuālu uzbudinājumu. *Spedra* neārstē Jūsu stāvokli.

Svarīgi ņemt vērā, ka *Spedra* darbojas tikai tad, ja esat seksuāli stimulēts. Jums ar partneri aizvien būs nepieciešamam priekšspēle, lai sagatavotos seksam – tieši tā, kā Jūs rīkotos, ja nelietotu palīdzošas zāles.

*Spedra* nepalīdzēs, ja Jums nav erektilās disfunkcijas. *Spedra* nav paredzētas sievietēm.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas**

**Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret avanafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. *Spedra* var pastiprināt šo zāļu iedarbību un izteikti pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- ja Jūs HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru;
- ja Jūs lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu;
- ja Jums ir nopietni sirds darbības traucējumi;

- ja Jums ir bijis insults vai sirdslēkme pēdējo sešu mēnešu laikā;
- ja Jums ir zems asinsspiediens vai ar zālēm nekontrolēts paaugstināts asinsspiediens;
- ja Jums ir sāpes krūtīs (stenokardija) vai Jums rodas sāpes krūtīs dzimumakta laikā;
- ja Jums ir nopietni aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir redzes zudums vienā acī nepietiekamas acs asins apgādes dēļ (nearerītiska išēmiska optiska neiropātija [NAION]);
- ja Jūsu ģimenē ir noteikti pārmantoti nopietni acu bojājumi (piemēram, pigmentozais retinīts);
- ja lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto arteriālas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās) un hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās trombu dēļ) ārstēšanai. Konstatēts, ka FDE5 inhibitori pastiprina šo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Ja lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet *Spedra*, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi. Dzimumakts Jums var radīt risku;
- ja Jūs ciešat no priapisma, kas ir neizzūdoša erekcija, kas ilgst četras stundas un ilgāk. Tas var notikt vīriešiem, kuriem ir tāds stāvoklis kā sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze;
- ja Jums ir fizisks traucējums, kas ietekmē dzimumlocekļa formu (piemēram, izliekums, Peironi slimība vai kavernoza fibroze);
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Redzes vai dzirdes traucējumi

Dažiem vīriešiem, kuri lieto tādas zāles kā *Spedra*, ir bijušas ar redzi un dzirdi saistītas problēmas – sīkāku informāciju skatīt sadaļā „Nopietnas blakusparādības” 4. punktā. Nav zināms, vai šīs problēmas tiešā veidā ir saistītas ar *Spedra*, citām slimībām, kas Jums varētu būt, vai ar vairākiem faktoriem kopā.

### **Bērni un pusaudži**

*Spedra* nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un *Spedra***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka *Spedra* var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt *Spedra* iedarbības veidu.

Īpaši pastāstiet savam ārstam un nelietojiet *Spedra*, ja lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. Pierādīts, ka *Spedra* pastiprina šo zāļu iedarbību un izteikti pazemina asinsspiedienu. Nelietojiet *Spedra* arī tad, ja HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru, vai arī lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu, skatīt 2. punktu zem virsraksta „Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos”.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu vai sotalolu;
- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida



sāpes;

- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;
- riociguatu.

Nelietojiet *Spedra* kopā ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem, piemēram, sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

### ***Spedra* kopā ar dzērieniem un alkoholu**

Greipfrūtu sula var paildzināt zāļu iedarbību, tāpēc jāizvairās to lietot 24 stundas pirms *Spedra* lietošanas.

Alkohola lietošana vienlaikus ar *Spedra* izmantošanu var izraisīt sirdsdarbības paātrināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Jums var būt reibonis (īpaši pieceļoties stāvus), galvassāpes vai sirdspukstu sajūta krūškurvī (sirdsklauves). Alkohola lietošana var arī samazināt Jūsu spēju sasniegt erekciju.

### **Fertilitāte**

Ietekmes uz spermatozoīdu kustīgumu vai uzbūvi pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem nebija.

100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas veseliem brīvprātīgajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

*Spedra* var izraisīt Jums reiboni vai ietekmēt redzi. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

## **3. Kā lietot *Spedra***

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 100 mg tablete pēc nepieciešamības. Jūs nedrīkstat lietot *Spedra* vairāk nekā vienu reizi dienā. Jums varētu būt nozīmēta viena 200 mg tablete, ja ārsts ir nolēmis, ka 100 mg deva Jums ir pa vāju, vai arī viena 50 mg tablete, ja ārsts ir nolēmis, ka 100 mg tablete Jums ir pa stipru. Deva var būt jāpielāgo, arī lietojot kombinācijā ar noteiktām citām zālēm. Ja Jūs lietojat tādas zāles kā eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru vai verapamilu (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), ieteicamā *Spedra* deva ir 100 mg tablete, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz divām dienām.

Jums jālieto *Spedra* aptuveni 30 minūtes pirms Jums ir dzimumakts. Atcerieties, ka *Spedra* Jums palīdzēs iegūt erekciju, ja esat seksuāli stimulēts.

*Spedra* var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm; lietojot to kopā ar ēdienu, tās iedarbība var aizkavēties.

### **Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz *Spedra*, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Jums var rasties vairāk blakusparādības, nekā parasti, un tās var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par *Spedra* lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Nopietnas blakusparādības

**Pārtrauciet *Spedra* lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:**

- neizzūdoša erekcija (“priapisms”). Ja Jums erekcija saglabājas ilgāk nekā četras stundas, tā pēc iespējas ātrāk jāārstē, citādi Jums var rasties paliekošs dzimumlocekļa bojājums (arī nespēja sasniegt erekciju);
- neskaidra redze;
- pēkšņa redzes pavājināšanās vai zudums vienā vai abās acīs;
- pēkšņa dzirdes pavājināšanās vai zudums (dažreiz Jums var būt arī reibonis vai troksnis ausīs).

Ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

##### Citas iespējamās blakusparādības

###### Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

###### Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Reibonis;
- miegainība vai izteikts nogurums;
- aizlikti deguna blakusdobumi;
- sāpes mugurā;
- karstuma viļņi;
- elpas trūkums fiziskas slodzes laikā;
- sirdsdarbības pārmaiņas, kas redzamas elektrokardiogrammā (EKG);
- paaugstināta sirdsdarbība;
- sirdspukstu jušana krūškurvī (sirdsklauves);
- gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana;
- neskaidra redze;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

###### Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Gripa;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts vai tekošs deguns;
- siena drudzis;
- aizlikums degunā, deguna blakusdobumos vai elpceļu augšējā daļā, caur kuru gaiss plūst uz plaušām;
- podagra;
- nemierīgs miegs (bezmiegs);
- priekšlaicīga ejakulācija;
- neveiklības sajūta;
- sajūta, ka nevar nomierināties;
- sāpes krūtīs;
- nopietnas sāpes krūtīs;
- ātra sirdsdarbība;

- augsts asinsspiediens;
- sausa mute;
- sāpes vai dedzināšanas sajūta pakrūtē;
- sāpes vai diskomforts vēdera lejasdaļā;
- caureja;
- izsitumi;
- sāpes muguras lejasdaļā vai sānos krūškurvja lejasdaļā;
- muskuļu smeldze vai sāpes;
- muskuļu spazmas;
- bieža urinācija;
- dzimumlocekļa funkciju traucējumi;
- spontāna erekcija bez seksuālas stimulācijas;
- nieze ģenitāliju rajonā;
- nepārtraukta nespēka vai noguruma sajūta;
- potīšu vai kāju tūska;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sārts vai sarkans urīns, asinis urīnā;
- patoloģisks papildu troksnis sirdī;
- prostatas rādītāja, saukta par „PSA” patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- bilirubīna, ķīmiskas vielas, kas rodas normālā sarkano asins šūnu sabrukšanas procesā patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- kreatinīna, kas izdalās urīnā un ir nieru darbības rādītājs, patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- svara pieaugums;
- drudzis;
- deguna asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt *Spedra***

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko *Spedra* satur**

- Aktīvā viela ir avanafils. Katra tablete satur 50 mg avanafila.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, fumārskābe, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, mazaizvietota, kalcija karbonāts, magnija stearāts un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### ***Spedra* ārējais izskats un iepakojums**

*Spedra* ir gaiši dzeltena ovāla tablete ar apzīmējumu “50” vienā pusē. Tabletes ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos pa 4 x 1, 8 x 1 vai 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

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

**Ražotājs:**

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

vai

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

### *Spedra* 100 mg tabletes

*Avanafilum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas
3. Kā lietot *Spedra*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Spedra*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto**

Kas ir *Spedra*

*Spedra* satur aktīvo vielu avanafilu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoriem. *Spedra* ir ārstēšanas līdzeklis pieaugušiem vīriešiem, kuri cieš no erektilās disfunkcijas (ko dēvē arī par impotenci). Tas ir tad, kad Jūs nevarat sasniegt dzimumlocekļa erekciju vai tas nesaglabājas cietis, lai varētu veikt dzimumaktu.

*Spedra* darbojas, palīdzot atslābināties dzimumlocekļa asinsvadiem. Tā rezultātā palielinās asins plūsma dzimumloceklī, kas palīdz tam kļūt cietam un erekētā, kad Jūs izjūtat seksuālu uzbudinājumu. *Spedra* neārstē Jūsu stāvokli.

Svarīgi ņemt vērā, ka *Spedra* darbojas tikai tad, ja esat seksuāli stimulēts. Jums ar partneri aizvien būs nepieciešamam priekšspēle, lai sagatavotos seksam – tieši tā, kā Jūs rīkotos, ja nelietotu palīdzošas zāles.

*Spedra* nepalīdzēs, ja Jums nav erektilās disfunkcijas. *Spedra* nav paredzētas sievietēm.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas**

**Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret avanafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. *Spedra* var pastiprināt šo zāļu iedarbību un izteikti pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- ja Jūs HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru;
- ja Jūs lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu;
- ja Jums ir nopietni sirds darbības traucējumi;
- ja Jums ir bijis insults vai sirdslēkme pēdējo sešu mēnešu laikā;
- ja Jums ir zems asinsspiediens vai ar zālēm nekontrolēts paaugstināts asinsspiediens;

- ja Jums ir sāpes krūtīs (stenokardija) vai Jums rodas sāpes krūtīs dzimumakta laikā;
- ja Jums ir nopietni aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir redzes zudums vienā acī nepietiekamas acs asins apgādes dēļ (nearerītiska išēmiska optiska neiropātija [NAION]);
- ja Jūsu ģimenē ir noteikti pārmantoti nopietni acu bojājumi (piemēram, pigmentozais retinīts) ;
- ja lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto arteriālas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās) un hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās trombu dēļ) ārstēšanai. Konstatēts, ka FDE5 inhibitori pastiprina šo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Ja lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet *Spedra*, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi. Dzimumakts Jums var radīt risku;
- ja Jūs ciešat no priapisma, kas ir neizzūdoša erekcija, kas ilgst četras stundas un ilgāk. Tas var notikt vīriešiem, kuriem ir tāds stāvoklis kā sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze;
- ja Jums ir fizisks traucējums, kas ietekmē dzimumlocekļa formu (piemēram, izliekums, Peironi slimība vai kavernoza fibroze);
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Redzes vai dzirdes traucējumi

Dažiem vīriešiem, kuri lieto tādas zāles kā *Spedra*, ir bijušas ar redzi un dzirdi saistītas problēmas – sīkāku informāciju skatīt sadaļā „Nopietnas blakusparādības” 4. punktā. Nav zināms, vai šīs problēmas tiešā veidā ir saistītas ar *Spedra*, citām slimībām, kas Jums varētu būt, vai ar vairākiem faktoriem kopā.

### **Bērni un pusaudži**

*Spedra* nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un *Spedra***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka *Spedra* var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt *Spedra* iedarbības veidu.

Īpaši pastāstiet savam ārstam un nelietojiet *Spedra*, ja lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. Pierādīts, ka *Spedra* pastiprina šo zāļu iedarbību un izteikti pazemina asinsspiedienu. Nelietojiet *Spedra* arī tad, ja HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru, vai arī lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu, skatīt 2. punktu zem virsraksta „Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos”.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu vai sotalolu;
- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida sāpes;
- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4

inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;

- riociguatu.

Nelietojiet *Spedra* kopā ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem, piemēram, sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### ***Spedra* kopā ar dzērieniem un alkoholu**

Greipfrūtu sula var paildzināt zāļu iedarbību, tāpēc jāizvairās to lietot 24 stundas pirms *Spedra* lietošanas.

Alkohola lietošana vienlaikus ar *Spedra* izmantošanu var izraisīt sirdsdarbības paātrināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Jums var būt reibonis (īpaši pieceļoties stāvus), galvassāpes vai sirdspukstu sajūta krūškurvī (sirdsklauves). Alkohola lietošana var arī samazināt Jūsu spēju sasniegt erekciju.

### **Fertilitāte**

Ietekmes uz spermatozoīdu kustīgumu vai uzbūvi pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem nebija.

100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas veseliem brīvprātīgajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

*Spedra* var izraisīt Jums reiboni vai ietekmēt redzi. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

## **3. Kā lietot *Spedra***

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 100 mg tablete pēc nepieciešamības. Jūs nedrīkstat lietot *Spedra* vairāk nekā vienu reizi dienā. Jums varētu būt nozīmēta viena 200 mg tablete, ja ārsts ir nolēmis, ka 100 mg deva Jums ir pa vāju, vai arī viena 50 mg tablete, ja ārsts ir nolēmis, ka 100 mg tablete Jums ir pa stipru. Deva var būt jāpielāgo, arī lietojot kombinācijā ar noteiktām citām zālēm. Ja Jūs lietojat tādas zāles kā eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru vai verapamilu (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), ieteicamā *Spedra* deva ir 100 mg tablete, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz divām dienām.

Jums jālieto *Spedra* aptuveni 15 – 30 minūtes pirms Jums ir dzimumakts. Atcerieties, ka *Spedra* Jums palīdzēs iegūt erekciju, ja esat seksuāli stimulēts.

*Spedra* var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm; lietojot to kopā ar ēdienu, tās iedarbība var aizkavēties.

### **Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz *Spedra*, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Jums var rasties vairāk blakusparādības, nekā parasti, un tās var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par *Spedra* lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.



#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Nopietnas blakusparādības

**Pārtrauciet *Spedra* lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:**

- neizzūdoša erekcija (“priapisms”). Ja Jums erekcija saglabājas ilgāk nekā četras stundas, tā pēc iespējas ātrāk jāārstē, citādi Jums var rasties paliekošs dzimumlocekļa bojājums (arī nespēja sasniegt erekciju);
- neskaidra redze;
- pēkšņa redzes pavājināšanās vai zudums vienā vai abās acīs;
- pēkšņa dzirdes pavājināšanās vai zudums (dažreiz Jums var būt arī reibonis vai troksnis ausīs).

Ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

##### Citas iespējamās blakusparādības

###### Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

###### Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Reibonis;
- miegainība vai izteikts nogurums;
- aizlikti deguna blakusdobumi;
- sāpes mugurā;
- karstuma viļņi;
- elpas trūkums fiziskas slodzes laikā;
- sirdsdarbības pārmaiņas, kas redzamas elektrokardiogrammā (EKG);
- paaugstināta sirdsdarbība;
- sirdspukstu jušana krūškurvī (sirdsklauves);
- gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana;
- neskaidra redze;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

###### Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Gripa;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts vai tekošs deguns;
- siena drudzis;
- aizlikums degunā, deguna blakusdobumos vai elpceļu augšējā daļā, caur kuru gaiss plūst uz plaušām;
- podagra;
- nemierīgs miegs (bezmiegs);
- priekšlaicīga ejakulācija;
- neveiklības sajūta;
- sajūta, ka nevar nomierināties;
- sāpes krūtīs;
- nopietnas sāpes krūtīs;
- ātra sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens;

- sausa mute;
- sāpes vai dedzināšanas sajūta pakrūtē;
- sāpes vai diskomforts vēdera lejasdaļā;
- caureja;
- izsitumi;
- sāpes muguras lejasdaļā vai sānos krūškurvja lejasdaļā;
- muskuļu smeldze vai sāpes;
- muskuļu spazmas;
- bieža urinācija;
- dzimumlocekļa funkciju traucējumi;
- spontāna erekcija bez seksuālas stimulācijas;
- nieze ģenitāliju rajonā;
- nepārtraukta nespēka vai noguruma sajūta;
- potīšu vai kāju tūska;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sārts vai sarkans urīns, asinis urīnā;
- patoloģisks papildu troksnis sirdī;
- prostatas rādītāja, saukta par „PSA” patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- bilirubīna, ķīmiskas vielas, kas rodas normālā sarkano asins šūnu sabrukšanas procesā patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- kreatinīna, kas izdalās urīnā un ir nieru darbības rādītājs, patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- svara pieaugums;
- drudzis;
- deguna asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt *Spedra***

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko *Spedra* satur**

- Aktīvā viela ir avanafils. Katra tablete satur 100 mg avanafila.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, fumārskābe, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, mazaizvietota, kalcija karbonāts, magnija stearāts un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### ***Spedra* ārējais izskats un iepakojums**

*Spedra* ir gaiši dzeltena ovāla tablete ar apzīmējumu “100” vienā pusē. Tabletes ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos pa 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1 vai 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

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

**Ražotājs:**

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

vai

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

### *Spedra 200 mg tabletes*

*Avanafilum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāriet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāriet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas
3. Kā lietot *Spedra*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Spedra*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir *Spedra*, un kādam nolūkam tās lieto**

Kas ir *Spedra*

*Spedra* satur aktīvo vielu avanafilu. Tās pieder pie zāļu grupas, ko dēvē par 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE5) inhibitoriem. *Spedra* ir ārstēšanas līdzeklis pieaugušiem vīriešiem, kuri cieš no erektilās disfunkcijas (ko dēvē arī par impotenci). Tas ir tad, kad Jūs nevarat sasniegt dzimumlocekļa erekciju vai tas nesaglabājas cietis, lai varētu veikt dzimumaktu.

*Spedra* darbojas, palīdzot atslābināties dzimumlocekļa asinsvadiem. Tā rezultātā palielinās asins plūsma dzimumloceklī, kas palīdz tam kļūt cietam un erekētātam, kad Jūs izjūtat seksuālu uzbudinājumu. *Spedra* neārstē Jūsu stāvokli.

Svarīgi ņemt vērā, ka *Spedra* darbojas tikai tad, ja esat seksuāli stimulēts. Jums ar partneri aizvien būs nepieciešamam priekšspēle, lai sagatavotos seksam – tieši tā, kā Jūs rīkotos, ja nelietotu palīdzošas zāles.

*Spedra* nepalīdzēs, ja Jums nav erektilās disfunkcijas. *Spedra* nav paredzētas sievietēm.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas**

**Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret avanafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. *Spedra* var pastiprināt šo zāļu iedarbību un izteikti pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- ja Jūs HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru;
- ja Jūs lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu;
- ja Jums ir nopietni sirds darbības traucējumi;
- ja Jums ir bijis insults vai sirdslēkme pēdējo sešu mēnešu laikā;
- ja Jums ir zems asinsspiediens vai ar zālēm nekontrolēts paaugstināts asinsspiediens;

- ja Jums ir sāpes krūtīs (stenokardija) vai Jums rodas sāpes krūtīs dzimumakta laikā;
- ja Jums ir nopietni aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir redzes zudums vienā acī nepietiekamas acs asins apgādes dēļ (nearerītiska išēmiska optiska neiropātija [NAION]);
- ja Jūsu ģimenē ir noteikti pārmantoti nopietni acu bojājumi (piemēram, pigmentozais retinīts);
- ja lietojat riociguatu. Šīs zāles lieto arteriālas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās) un hroniskas trombemboliskas plaušu hipertensijas (t. i., paaugstināta spiediena plaušās trombu dēļ) ārstēšanai. Konstatēts, ka FDE5 inhibitori pastiprina šo zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Ja lietojat riociguatu vai neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Nelietojiet *Spedra*, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas:

- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi. Dzimumakts Jums var radīt risku;
- ja Jūs ciešat no priapisma, kas ir neizzūdoša erekcija, kas ilgst četras stundas un ilgāk. Tas var notikt vīriešiem, kuriem ir tāds stāvoklis kā sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze;
- ja Jums ir fizisks traucējums, kas ietekmē dzimumlocekļa formu (piemēram, izliekums, Peironi slimība vai kavernoza fibroze);
- ja Jums ir ar asiņošanu saistīti traucējumi vai aktīva peptiska čūla.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### Redzes vai dzirdes traucējumi

Dažiem vīriešiem, kuri lieto tādas zāles kā *Spedra*, ir bijušas ar redzi un dzirdi saistītas problēmas – sīkāku informāciju skatīt sadaļā „Nopietnas blakusparādības” 4. punktā. Nav zināms, vai šīs problēmas tiešā veidā ir saistītas ar *Spedra*, citām slimībām, kas Jums varētu būt, vai ar vairākiem faktoriem kopā.

### **Bērni un pusaudži**

*Spedra* nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un *Spedra***

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka *Spedra* var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbības veidu. Arī dažas citas zāles var ietekmēt *Spedra* iedarbības veidu.

Īpaši pastāstiet savam ārstam un nelietojiet *Spedra*, ja lietojat nitrātu grupas zāles, lai mazinātu sāpes krūtīs (stenokardiju), piemēram, amilnitrātu vai glicerilnitrātu. Pierādīts, ka *Spedra* pastiprina šo zāļu iedarbību un izteikti pazemina asinsspiedienu. Nelietojiet *Spedra* arī tad, ja HIV vai AIDS ārstēšanai lietojat tādas zāles kā ritonavīru, indinavīru, sakvinavīru, nelfinavīru vai atazanavīru, vai arī lietojat tādas zāles sēnīšu infekcijas ārstēšanai kā ketokonazolu, itrakonazolu vai vorikonazolu vai noteiktas antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai, piemēram, klaritromicīnu vai telitromicīnu, skatīt 2. punktu zem virsraksta „Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos”.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu vai sotalolu;
- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida sāpes;
- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4

inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;

- riociguatu.

Nelietojiet *Spedra* kopā ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem, piemēram, sildenafilu, tadalafilu vai vardenafilu.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Spedra* lietošanas. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

### ***Spedra* kopā ar dzērieniem un alkoholu**

Greipfrūtu sula var paildzināt zāļu iedarbību, tāpēc jāizvairās to lietot 24 stundas pirms *Spedra* lietošanas.

Alkohola lietošana vienlaikus ar *Spedra* izmantošanu var izraisīt sirdsdarbības paātrināšanos un asinsspiediena pazemināšanos. Jums var būt reibonis (īpaši pieceļoties stāvus), galvassāpes vai sirdspukstu sajūta krūškurvī (sirdsklauves). Alkohola lietošana var arī samazināt Jūsu spēju sasniegt erekciju.

### **Fertilitāte**

Ietekmes uz spermatozoīdu kustīgumu vai uzbūvi pēc vienreizējas avanafila 200 mg devas iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem nebija.

100 mg perorālu avanafila devu lietošana ikdienā 26 nedēļas veseliem brīvprātīgajiem un pieaugušiem vīriešiem, kuriem bija viegla erektilā disfunkcija, nebija saistīta ne ar kādu nevēlamu ietekmi uz spermatozoīdu koncentrāciju, skaitu, kustīgumu vai morfoloģiju.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

*Spedra* var izraisīt Jums reiboni vai ietekmēt redzi. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus.

## **3. Kā lietot *Spedra***

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 100 mg tablete pēc nepieciešamības. Jūs nedrīkstat lietot *Spedra* vairāk nekā vienu reizi dienā. Ārsts Jums varētu būt parakstījis devu pa vienai 200 mg tabletei, ja būs nolēmis, ka 100 mg deva Jums ir pa vāju, vai arī pa 50 mg tabletei, ja būs nolēmis, ka 100 mg tablete Jums ir pa stipru. Deva var būt jāpielāgo, arī lietojot kombinācijā ar noteiktām citām zālēm. Ja Jūs lietojat tādas zāles kā eritromicīnu, amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru vai verapamilu (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), ieteicamā *Spedra* deva ir 100 mg tablete, starplaikam starp devu lietošanu jābūt vismaz divām dienām.

Jums jālieto *Spedra* aptuveni 15 – 30 minūtes pirms Jums ir dzimumakts. Atcerieties, ka *Spedra* Jums palīdzēs iegūt erekciju, ja esat seksuāli stimulēts.

*Spedra* var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm; lietojot to kopā ar ēdienu, tās iedarbība var aizkavēties.

### **Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz *Spedra*, Jums nekavējoties jāinformē ārsts. Jums var rasties vairāk blakusparādības, nekā parasti, un tās var pastiprināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par *Spedra* lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### Nopietnas blakusparādības

**Pārtrauciet *Spedra* lietošanu un nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm nopietnām blakusparādībām – Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība:**

- neizzūdoša erekcija (“priapisms”). Ja Jums erekcija saglabājas ilgāk nekā četras stundas, tā pēc iespējas ātrāk jāārstē, citādi Jums var rasties paliekošs dzimumlocekļa bojājums (arī nespēja sasniegt erekciju);
- neskaidra redze;
- pēkšņa redzes pavājināšanās vai zudums vienā vai abās acīs;
- pēkšņa dzirdes pavājināšanās vai zudums (dažreiz Jums var būt arī reibonis vai troksnis ausīs).

Ja pamanāt kādu no iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

##### Citas iespējamās blakusparādības

###### Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

###### Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Reibonis;
- miegainība vai izteikts nogurums;
- aizlikti deguna blakusdobumi;
- sāpes mugurā;
- karstuma viļņi;
- elpas trūkums fiziskas slodzes laikā;
- sirdsdarbības pārmaiņas, kas redzamas elektrokardiogrammā (EKG);
- paaugstināta sirdsdarbība;
- sirdspukstu jušana krūškurvī (sirdsklauves);
- gremošanas traucējumi, slikta dūša vai vemšana;
- neskaidra redze;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

###### Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Gripa;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts vai tekošs deguns;
- siena drudzis;
- aizlikums degunā, deguna blakusdobumos vai elpceļu augšējā daļā, caur kuru gaiss plūst uz plaušām;
- podagra;
- nemierīgs miegs (bezmiegs);
- priekšlaicīga ejakulācija;
- neveiklības sajūta;
- sajūta, ka nevar nomierināties;
- sāpes krūtīs;
- nopietnas sāpes krūtīs;
- ātra sirdsdarbība;
- augsts asinsspiediens;
- sausa mute;



- sāpes vai dedzināšanas sajūta pakrūtē;
- sāpes vai diskomforts vēdera lejasdaļā;
- caureja;
- izsitumi;
- sāpes muguras lejasdaļā vai sānos krūškurvja lejasdaļā;
- muskuļu smeldze vai sāpes;
- muskuļu spazmas;
- bieža urinācija;
- dzimumlocekļa funkciju traucējumi;
- spontāna erekcija bez seksuālas stimulācijas;
- nieze ģenitāliju rajonā;
- nepārtraukta nespēka vai noguruma sajūta;
- potīšu vai kāju tūska;
- paaugstināts asinsspiediens;
- sārts vai sarkans urīns, asinis urīnā;
- patoloģisks papildu troksnis sirdī;
- prostatas rādītāja, saukta par „PSA” patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- bilirubīna, ķīmiskas vielas, kas rodas normālā sarkano asins šūnu sabrukšanas procesā patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- kreatinīna, kas izdalās urīnā un ir nieru darbības rādītājs, patoloģiskas izmaiņas asins analīzē;
- svara pieaugums;
- drudzis;
- deguna asiņošana.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.\* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt *Spedra***

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko *Spedra* satur**

- Aktīvā viela ir avanafils. Katra tablete satur 200 mg avanafila.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, fumārskābe, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze, mazaizvietota, kalcija karbonāts, magnija stearāts un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### ***Spedra* ārējais izskats un iepakojums**

*Spedra* ir gaiši dzeltena ovāla tablete ar apzīmējumu “200” vienā pusē. Tabletes ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteriepakojumos pa 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1 vai 12 x 1 tabletei.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks:**

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

**Ražotājs:**

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

vai

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.