

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 50 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 50 mg ta' avanafil.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

##### *Użu f'irgiel adulti*

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

##### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani (≥ 65 sena)*

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

##### *Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:*

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

##### *Indeboliment fil-fwied*

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

### Użu f'irġiel bid-dijabete

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

### Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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

##### Status kardjovaskulari

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

##### Prijapiżmu

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

##### Problemi fil-vista

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

##### Effett fuq il-fsada

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

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

##### Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

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

##### Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

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

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

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Użu konkomitanti tal-alkoħol

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

#### Popolazzjonijiet mhux studjati

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

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

#### Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem*

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

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

#### *Alpha blockers*

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

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

#### *Medicini kontra l-ipertensjoni għajr alpha blockers*

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

#### *Alkoħol*

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

#### *Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene*

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

#### Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

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

#### *Inibituri ta' CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Substrat ta' CYP3A4*

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

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

#### *Indutturi taċ-ċitokromu P450*

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

#### Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

##### *Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

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

##### *Induzzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

##### *Trasportaturi*

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

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

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

##### *Riociguat*

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

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

### Treddigh

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

### Fertilità

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

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

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

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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



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

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

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smigh f'daqqa kienu rrapportati f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapizmu f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorraġija fil-pene f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Il-frekwenzi ghal avanafil mhumiex maghrufa.

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Inghataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'sahhithom u nghataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili ghal dawk li deheru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'kazijiet ta' doża eċċessiva, ghandhom jigru adottati l-mizuri standard ta' appoġġ kif mehtieg. Id-dijalisi fil-kliewi mhijiex mistennija taċċellera t-tnehhija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jigix eliminat fl-awrina.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi; Medicini uzati ghall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamiċi

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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### *Anzjani*

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

#### *Indeboliment fil-kliwi*

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

#### *Indeboliment fil-fwied*

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

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

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

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

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

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup> fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġeniċità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oghla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Ma hemm l-ebda rekwiżiti speċjali.

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

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

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

EU/1/13/841/001-003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013  
Data tal-aħħar tiġdid:

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 100 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 100 mg ta' avanafil.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

##### *Użu f'irgiel adulti*

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

##### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani (≥ 65 sena)*

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

##### *Indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi:*

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

##### *Indeboliment fil-fwied*

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

### Użu f'irġiel bid-dijabete

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

### Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

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

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

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

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



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

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

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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

##### Status kardjovaskulari

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

##### Prijapiżmu

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

##### Problemi fil-vista

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

##### Effett fuq il-fsada

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

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

##### Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

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

##### Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

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

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

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Użu konkomitanti tal-alkoħol

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

#### Popolazzjonijiet mhux studjati

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

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

#### Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem*

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

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

#### *Alpha blockers*

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

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

#### *Medicini kontra l-ipertensjoni ġhajr alpha blockers*

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

#### *Alkoħol*

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

#### *Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene*

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

#### Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

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

#### *Inibituri ta' CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Substrat ta' CYP3A4*

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

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

#### *Indutturi taċ-ċitokromu P450*

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

#### Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

##### *Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

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

##### *Induzzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

##### *Trasportaturi*

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

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

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

##### *Riociguat*

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

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

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

### Treddigh

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

### Fertilità

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

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

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

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smigh f'daqqa kienu rrapportati f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapizmu f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorraġija fil-pene f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Il-frekwenzi ghal avanafil mhumiex maghrufa.

Ipotensjoni kienet irrapportata wara t-tqeghid fis-suq b'inibituri ohra ta' PDE5, u sturdament, sintomu ikkawżat b'mod komuni minn tnaqqis fil-pressure tad-demem, gie rrapportat fi provi klinici b'avanafil (ara sezzjoni 4.5).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Inghataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'sahhithom u nghataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili ghal dawk li deheru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'kazijiet ta' doża eċċessiva, ghandhom jigru adottati l-mizuri standard ta' appoġġ kif mehtieg. Id-dijalisi fil-kliewi mhijiex mistennija taċċellera t-tnehhija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jigix eliminat fl-awrina.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi; Medicini uzati ghall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamiċi

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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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



## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### *Anzjani*

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

#### *Indeboliment fil-kliwi*

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

#### *Indeboliment fil-fwied*

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

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

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

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

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

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup> fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġeniċità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġeniċità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oghla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Ma hemm l-ebda rekwiżiti speċjali.

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

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

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

EU/1/13/841/004-007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġdid:

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Spedra 200 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' avanafil.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Sabiex Spedra jkun effettiv, huwa meħtieġ stimolazzjoni sesswali.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

##### *Użu f'irgiel adulti*

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

##### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani (≥ 65 sena)*

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

##### *Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi:*

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

##### *Indeboliment fil-fwied*

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

### Użu f'irġiel bid-dijabete

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

### Użu f'pazjenti li qed jużaw prodotti mediċinali oħra

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

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

L-użu ta' avanafil huwa kontraindikata:

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

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

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

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

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

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

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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

##### Status kardjovaskulari

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

##### Prijapiżmu

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

##### Problemi fil-vista

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

##### Effett fuq il-fsada

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

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

##### Tnaqqis jew telf tas-smiġh f'daqqa

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

##### Użu konkomitanti ta' *alpha blockers*

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

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

#### Użu konkomitanti ta' inibituri ta' CYP3A4

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

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

#### Użu konkomitanti tal-alkoħol

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

#### Popolazzjonijiet mhux studjati

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

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

#### Potenzjal ta' interazzjonijiet farmakodinamiċi b'avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Prodotti mediċinali li jnaqqsu l-pressjoni sistemika tad-demem*

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

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

#### *Alpha blockers*

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

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

#### *Medicini kontra l-ipertensjoni għajr alpha blockers*

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

#### *Alkoħol*

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

#### *Kura oħra għal problema tal-erezzjoni tal-pene*

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

#### Effetti ta' sustanzi oħra fuq avanafil

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

#### *Inibituri ta' CYP3A4*

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

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



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

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

#### *Substrat ta' CYP3A4*

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

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

#### *Indutturi taċ-ċitokromu P450*

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

#### Effetti ta' avanafil fuq prodotti mediċinali oħra

##### *Inibizzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

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

##### *Induzzjoni taċ-ċitokromu P450*

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

##### *Trasportaturi*

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

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

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

##### *Riociguat*

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treditgħ**

### Tqala

Spedra mhuwiex indikat għall-użu fin-nisa.

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

### Treddigh

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

### Fertilità

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

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

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

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

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

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

Newropatija ottika iskemika anterjuri mhux arteritika (NAION) u telf tas-smigh f'daqqa kienu rrapportati f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil (ara sezzjoni 4.4).

Kien hemm rapporti ta' prijapizmu f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Ma kinux irrappurtati kazijiet matul il-provi klinici b'avanafil. Kien hemm rapporti ta' ematurja, ematospermja u emorraġija fil-pene f'ghadd zghir ta' kazijiet wara t-tqeghid fis-suq u fi provi klinici b'inibituri ohra ta' PDE5. Il-frekwenzi ghal avanafil mhumiex maghrufa.

Ipotensjoni kienet irrapportata wara t-tqeghid fis-suq b'inibituri ohra ta' PDE5, u sturdament, sintomu ikkawżat b'mod komuni minn tnaqqis fil-pressure tad-demem, gie rrapportat fi provi klinici b'avanafil (ara sezzjoni 4.5).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9 Doża eċċessiva**

Inghataw dozi uniċi sa 800 mg ta' avanafil lil individwi b'sahhithom u nghataw dozi multipli sa 300 mg kuljum lil pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi kienu simili ghal dawk li deheru b'dozi aktar baxxi imma r-rati ta' incidenza u s-severitajiet żdiedu.

F'kazijiet ta' doża eċċessiva, ghandhom jigru adottati l-mizuri standard ta' appoġġ kif mehtieg. Id-dijalisi fil-kliewi mhijiex mistennija taċċellera t-tnehhija peress li avanafil jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma u ma jigix eliminat fl-awrina.

## **5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU**

### **5.1 Taghrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġici: Medicini uzati ghall-problema tal-erezzjoni tal-pene f'irgiel adulti.

Kodiċi ATC: G04BE10

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Effetti farmakodinamici

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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

### Assorbiment

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

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

### Popolazzjonijiet speċjali oħra

#### *Anzjani*

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

#### *Indeboliment fil-kliwi*

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

#### *Indeboliment fil-fwied*

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

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

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

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

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

Fil-firien tqal, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' teratoġenicità, effett tossiku fuq l-embriju, jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 300 mg/kg/jum (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup> fuq individwu ta' 60 kg). B' doża tossika għall-omm ta' 1000 mg/kg/jum (madwar 49 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>), kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu mingħajr ebda sinjali ta' teratoġenicità. Fil-fniek tqal, ma kienet osservata l-ebda teratoġenicità, effett tossiku fuq l-embriju jew effett tossiku fuq il-fetu b' dozi sa 240 mg/kg/jum (madwar 23 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>). Fl-istudju fuq il-fniek, tossiċità materna kienet osservata b' doża ta' 240 mg/kg/jum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fuq il-firien, il-frieħ urew tnaqqis persistenti fil-piż tal-ġisem b' doża ta' 300 mg/kg/jum u oghla (madwar 15-il darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>) u dewmien fl-iżvilupp sesswali b' doża ta' 600 mg/kg/jum (madwar 29 darba l-MRHD fuq bażi ta' mg/m<sup>2</sup>).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Ma hemm l-ebda rekwiżiti speċjali.

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

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

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

EU/1/13/841/008-011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġdid:

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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



## **ANNEX II**

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

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

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

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

Jew

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 50 mg pilloli  
avanafil

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

Kull pillola fiha 50 mg avanafil.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

4 pilloli x1  
8 pilloli x1  
12-il pillola x1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

EU/1/13/841/001 4 pilloli  
EU/1/13/841/002 8 pilloli  
EU/1/13/841/003 12-il pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Spedra 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 50 mg pilloli  
avanafil

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

Menarini Luxembourg

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 100 mg pilloli  
avanafil

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

Kull pillola fiha 100 mg avanafil.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**



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

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

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

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

EU/1/13/841/004 2 pilloli  
EU/1/13/841/005 4 pilloli  
EU/1/13/841/006 8 pilloli  
EU/1/13/841/007 12-il pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Spedra 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 100 mg pilloli  
avanafil

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

Menarini Luxembourg

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 200 mg pilloli  
avanafil

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

Kull pillola fiha 200 mg avanafil.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

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

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

EU/1/13/841/008 4 pilloli  
EU/1/13/841/009 8 pilloli  
EU/1/13/841/010 12-il pillola  
EU/1/13/841/011 2 pilloli

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Spedra 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC: {numru}  
SN: {numru}  
NN: {numru}

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Spedra 200 mg pilloli  
avanafil

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

Menarini Luxembourg

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Spedra 50 mg pilloli avanafil

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuza

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

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

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

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

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

##### Tihux Spedra:

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

### Problemi bil-vista jew bis-smiġh tiegħek

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Mediċini oħra u Spedra

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

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

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

- hekk imsejja “*alpha blockers*” – għal problemi tal-prostata jew biex ibaxxulek il-pressjoni tad-demmm għolja
- mediċini għal taħbit irregolari tal-qalb (“aritmija”) bħal quinidine, procainamide, amiodarone jew sotalol
- antibijotiċi għall-infezzjonijiet bħal erythromycin



- phenobarbital jew primidone – għall-epilessija
- carbamazepine – għall-epilessija, biex tistabilizza l-burdata tiegħek jew għal ċerti tipi ta' uġiġh
- mediċini oħra li jistgħu jnaqqsu t-tkissir ta' Spedra fil-ġisem ('inibituri moderati ta' CYP3A4') inklużi amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir, u verapamil
- riociguat.

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

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

### **Spedra ma' xorb u alkoħol**

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

Ix-xorb tal-alkoħol fl-istess hin li tkun qed tiehu Spedra jista' jżid ir-rata ta' qalbek u jibaxxilek il-pressjoni tad-dem. Tista' thossok stordut (speċjalment meta tkun bilwieqfa), ikollok uġiġh ta' ras jew thoss qalbek thabbat f'sidrek (palpitazzjonijiet). Ix-xorb alkoħoliku jista' wkoll inaqqasleq il-kapaċità li jkollok erezzjoni.

### **Fertilità**

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

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

## **3. Kif għandek tiehu Spedra**

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

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

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

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

### **Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost**

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

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

##### **Effetti sekondarji serji**

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

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

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

##### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

###### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

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

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

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

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

- influwenza
- mard bħal tal-influwenza
- imnieher misdud jew inixxi
- rih tal-huxlief ('hayfever')
- kongestjoni fl-immieher, fis-sinusijiet jew fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tal-arja li gġib l-arja fil-pulmun
- gotta
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- eġakulazzjoni prematura

- thossok stramb
- thoss nuqqas ta' kwiet f' gismek
- uġiġh fis-sider
- uġiġh serju fis-sider
- tahbita mġhaġġla tal-qalb
- pressjoni gholja tad-demem
- ħalq xott
- uġiġh fl-istonku jew hruq ta' stonku
- uġiġh jew skonfort fil-parti t' isfel tal-addome
- dijarea
- raxx
- uġiġh fil-parti t' isfel tad-dahar jew fil-ġenb tal-parti t' isfel tas-sider
- uġiġh fil-muskoli
- spażmi fil-muskoli
- awrina frekwenti
- disturb fil-pene
- erezzjoni spontanja mingħajr stimolazzjoni sesswali
- ħakk fil-parti ġenitali
- thossok dġhajjef jew ġhajjen il-ħin kollu
- nefha fis-saqajn jew fl-ġhekiesi
- zieda fil-pressjoni tad-demem
- awrina roża jew ħamra, demem fl-awrina
- ħoss mill-qalb anormali zejjed
- riżultat anormali tat-test tad-demem għal test tal-prostata msejjah "PSA"
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-bilirubina, kimika prodotta mit-tkissir normali ta' ċelluli ħomor tad-demem
- riżultat anormali tat-test tad-demem għall-kreatinina, kimika li titneħħa fl-awrina, u kejl tal-funzjoni tal-kliwi
- zieda fil-piż
- deni
- fġir mill-imnieher

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

### **5. Kif taħzen Spedra**

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

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

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

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

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

#### **X'fih Spedra**

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

### **Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett**

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

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:**

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

### **Manifattur:**

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

jew

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Spedra 100 mg pilloli

avanafil

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuza

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

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

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

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

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

##### Tihux Spedra:

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

### Problemi bil-vista jew bis-smiġħ tiegħek

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Medicini oħra u Spedra

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

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

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini li gejjin:

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



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

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

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

### **Spedra ma’ xorb u alkohol**

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

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

### **Fertilità**

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

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

### **Sewqan u thaddim ta’ magni**

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

## **3. Kif għandek tiehu Spedra**

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

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

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

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

#### **Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost**

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

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

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

##### **Effetti sekondarji serji**

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

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

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

##### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

###### **Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

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

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

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

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

- influwenza
- mard bhal tal-influwenza
- immieher misdud jew inixxi
- riħ tal-huxlief ('hayfever')

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

### **5. Kif taħzen Spedra**

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

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

Din il-medicina ma tehtiegħx kondizzjoni speċjali ta' kif tinħazen.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Spedra

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

### Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett

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

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

### Manifattur:

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

jew

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB

Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Spedra 200 mg pilloli

avanafil

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

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

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Spedra u għalxiex jintuza

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

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

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

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

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Spedra

##### Tihux Spedra:

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

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

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

### Problemi bil-vista jew bis-smiġh tiegħek

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

### Tfal u adolexxenti

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

### Mediċini oħra u Spedra

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

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

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



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

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

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

### **Spedra ma’ xorb u alkohol**

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

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

### **Fertilità**

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

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

### **Sewqan u thaddim ta’ magni**

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

## **3. Kif għandek tiehu Spedra**

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

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

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

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

### **Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost**

Jekk tiehu Spedra aktar milli suppost, ghandek tghid lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok aktar effetti sekondarji mis-soltu u jistghu jkunu aghar.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Effetti sekondarji serji**

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

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

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

### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

#### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)**

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

#### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)**

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

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

- influwenza
- mard bhal tal-influwenza
- imnieher misdud jew inixxi
- riħ tal-huxlief ('hayfever')

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Spedra**

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

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Spedra

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

### Kif jidher Spedra u l-kontenut tal-pakkett

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

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

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

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

### Manifattur:

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

jew

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

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

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

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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