

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 50 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektīlās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Lietošana pieaugušiem vīriešiem

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Spedra nav piemērotas lietošanai pediatriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

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

Lietošanas veids

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

4.3 Kontrindikācijas

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

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

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

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

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

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

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

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

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Kardiovaskulārais statuss

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

Priapisms

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

Redzes traucējumi

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

Ietekme uz asiņošanu

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

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

Pavājināta dzirde vai pēkšņs dzirdes zudums

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

Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

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

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

tostarp arī intravaskulārā tilpuma samazināšanās un citas antihipertensīvās zāles.

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

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

Vienlaikus lietošana ar alkoholu

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

Nepētītās pacientu grupas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

Nitrāti

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

Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles

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

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

Alfa blokatori

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

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

4.4. apakšpunktu).

Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori

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

Alkohols

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

Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi

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

Citu vielu ietekme uz avanafilu

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

CYP3A4 inhibitori

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

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

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

CYP3A4 substrāts

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

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

Citohroma P450 induktori

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

Avanafila ietekme uz citām zālēm

Citohroma P450 inhibīcija

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

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

Citohroma P450 indukcija

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

Transportvielas

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

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

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

Riociguats

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Spedra nav indicētas lietošanai sievietēm.

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

Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

Fertilitāte

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

lietošanas veselēm brīvprātīgajiem nekonstatēja.

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Avanafilis pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T_{max} ir 30 - 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reizu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m² 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m²), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/841/001-003
EU/1/13/841/012-014

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. g. 21. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. g. 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 100 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektīlās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Lietošana pieaugušiem vīriešiem

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Spedra nav piemērotas lietošanai pediatriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

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

Lietošanas veids

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

4.3 Kontrindikācijas

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

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

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

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

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

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

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

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

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

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Kardiovaskulārais statuss

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

Priapisms

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

Redzes traucējumi

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

Ietekme uz asiņošanu

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

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

Pavājināta dzirde vai pēkšņs dzirdes zudums

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

Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

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

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

tostarp arī intravaskulārā tilpuma samazināšanās un citas antihipertensīvās zāles.

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

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

Vienlaikus lietošana ar alkoholu

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

Nepētītās pacientu grupas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

Nitrāti

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

Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles

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

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

Alfa blokatori

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

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

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

Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori

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

Alkohols

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

Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi

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

Citu vielu ietekme uz avanafilu

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

CYP3A4 inhibitori

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

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

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

CYP3A4 substrāts

Amlodipīns (5 mg dienā) palielināja avanafila 200 mg vienreizējas devas C_{max} un AUC attiecīgi par aptuveni 28 % un 60 %. Šīs iedarbības pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vienreizējai

avanafila devai nekonstatēja ietekmi uz amlodipīna līmeni plazmā.

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

Citohroma P450 induktori

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

Avanafila ietekme uz citām zālēm

Citohroma P450 inhibīcija

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

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

Citohroma P450 indukcija

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

Transportvielas

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

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

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

Riociguats

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Spedra nav indicēta lietošanai sievietēm.

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

Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

Fertilitāte

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

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Avanafilis pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T_{max} ir 30 – 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reižu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m² 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m²), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS (-I)

EU/1/13/841/004-007
EU/1/13/841/015-018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. g. 21. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. g. 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Erektīlās disfunkcijas ārstēšana pieaugušiem vīriešiem.

Lai *Spedra* iedarbotos, nepieciešama seksuāla stimulācija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Lietošana pieaugušiem vīriešiem

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadus veci)

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Lietošana vīriešiem ar cukura diabētu

Cukura diabēta pacientiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Spedra nav piemērotas lietošanai pediatriskā populācijā erektilās disfunkcijas indikācijai.

Lietošana pacientiem, kuri lieto citas zāles

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

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

Lietošanas veids

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

4.3 Kontrindikācijas

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

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

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

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

Avanafila lietošana ir kontrindicēta:

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

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

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

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

Pacienti ar diagnosticētiem pārmantotiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem.

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Kardiovaskulārais statuss

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

Priapisms

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

Redzes traucējumi

Saistībā ar FDE5 inhibitoru lietošanu ziņots par redzes traucējumiem, tostarp par centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR), un nearerētiskas priekšējās išēmiskas optiskas neiropatijas (NAION) gadījumiem. Pacientam jānorāda, ka gadījumā, ja pēkšņi rodas redzes traucējumi, nekavējoties jāpārtrauc *Spedra* lietošana un jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ietekme uz asiņošanu

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

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

Pavājināta dzirde vai pēkšņš dzirdes zudums

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

Alfa blokatoru vienlaikus lietošana

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

Jāņem vērā šādi fakti:

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

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

CYP3A4 inhibitoru vienlaikus lietošana

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

Vienlaikus lietošana ar citiem erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļiem

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

Vienlaikus lietošana ar alkoholu

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

Nepētītās pacientu grupas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā farmakodinamiskā mijiedarbība ar avanafilu

Nitrāti

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

Sistēmisko asinsspiedienu pazeminošas zāles

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

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

Alfa blokatori

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

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

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

Citi antihipertensīvie līdzekļi, nevis alfa blokatori

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

Alkohols

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

Citi erektilās disfunkcijas ārstēšanas līdzekļi

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

Citu vielu ietekme uz avanafilu

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

CYP3A4 inhibitori

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

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

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

CYP3A4 substrāts

Amlodipīns (5 mg dienā) palielināja avanafila 200 mg vienreizējas devas C_{max} un AUC attiecīgi par aptuveni 28 % un 60 %. Šīs iedarbības pārmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Vienreizējai

avanafila devai nekonstatēja ietekmi uz amlodipīna līmeni plazmā.

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

Citohroma P450 induktori

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

Avanafila ietekme uz citām zālēm

Citohroma P450 inhibīcija

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

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

Citohroma P450 indukcija

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

Transportvielas

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

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

Avanafila iedarbība uz citu zāļu transportu nav zināma.

Riociguats

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

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Spedra nav indicēta lietošanai sievietēm.

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

Barošana ar krūti

Datu par avanafila lietošanu sievietēm zīdīšanas periodā nav.

Fertilitāte

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

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

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

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

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

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

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

Pēcregistrācijas periodā un klīniskos pētījumos, lietojot citus FDE5 inhibitorus, ziņots par dažiem nearerētiskās priekšējās išēmiskās optiskās neiropatijas (NAION) un pēkšņa dzirdes zuduma gadījumiem. Avanafila klīniskos pētījumos šādus gadījumus nekonstatēja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9 Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriskā populācija

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Avanafilis pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas strauji, vidējais T_{max} ir 30 - 45 minūtes. Tā farmakokinētika ieteikto devu diapazonā ir proporcionāla devai. Tas tiek izvadīts galvenokārt pēc metabolizēšanās aknās (galvenokārt CYP3A4 ietekmē). Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazola un

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

Uzsūkšanās

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Grūsnām žurkām, lietojot devas līdz 300 mg/kg dienā (aptuveni 15 reizu lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m² 60 kg smagai pētāmai personai), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Mātītei toksiskā deva 1000 mg/kg dienā (aptuveni 49 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²) samazināja augļa ķermeņa masu, bet neizraisīja teratogenitātes pazīmes. Grūsnām trusenēm, lietojot devas līdz 240 mg/kg dienā (aptuveni 23 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²), nekonstatēja pierādījumus par teratogenitāti, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Pētījumā ar trušiem toksisku ietekmi uz mātīti novēroja, lietojot 240 mg/kg dienā.

Pētījumā ar žurkām par to attīstību pirms dzimšanas un pēc tam mazuļiem konstatēja pastāvīgi samazinātu ķermeņa masu, lietojot 300 mg/kg dienā un lielāku devu (aptuveni 15 reizes lielāka deva nekā MCID, nosakot kā mg/m²), un aizkavētu dzimumattīstību, lietojot 600 mg/kg dienā (aptuveni 29 reizes lielāka deva par MCID, nosakot kā mg/m²).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/841/008-011
EU/1/13/841/019-022

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. g. 21. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. g. 23. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

vai

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Papildināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Spedra 50 mg tabletes
avanafilum

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

Katra tablete satur 50 mg avanafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/841/001 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/002 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/003 12 x 1 tablete
EU/1/13/841/012 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/013 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/014 12 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Spedra 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Spedra 50 mg tabletes
avanafilum*

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Menarini Luxembourg

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Spedra 100 mg tabletes
avanafilum

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

Katra tablete satur 100 mg avanafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/841/004 2 x 1 tablete
EU/1/13/841/005 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/006 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/007 12 x 1 tablete
EU/1/13/841/015 2 x 1 tablete
EU/1/13/841/016 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/017 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/018 12 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Spedra 100 mg

19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 100 mg tabletes
avanafilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Menarini Luxembourg

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 200 mg tabletes
avanafilum

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

Katra tablete satur 200 mg avanafila.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/841/008 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/009 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/010 12 x 1 tablete
EU/1/13/841/011 2 x 1 tablete
EU/1/13/841/019 2 x 1 tablete
EU/1/13/841/020 4 x 1 tablete
EU/1/13/841/021 8 x 1 tablete
EU/1/13/841/022 12 x 1 tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

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

Spedra 200 mg

21. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

22. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Spedra 200 mg tabletes
avanafilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Menarini Luxembourg

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

Spedra 50 mg tabletes

avanafilum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

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

Kas ir *Spedra*

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas

Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:

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

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Redzes vai dzirdes traucējumi

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

Ja *Spedra* lietošanas laikā Jums pēkšņi pavājinās vai pazūd redze vai redze kļūst izkropļota vai aptumšota, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Spedra nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un *Spedra*

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

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

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

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu,

- amiodaronu vai sotalolu;
- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida sāpes;
- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;
- riociguatu.

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

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

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

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

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

Fertilitāte

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot *Spedra*

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

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

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

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

Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

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

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Gripa;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts vai tekošs deguns;
- siena drudzis;
- aizlikums degunā, deguna blakusdobumos vai elpceļu augšējā daļā, caur kuru gaiss plūst uz plaušām;
- podagra;
- nemierīgs miegs (bezmiegs);
- priekšlaicīga ejakulācija;

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt *Spedra*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Spedra* satur

- Aktīvā viela ir avanafils. Katra tablete satur 50 mg avanafila.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, fumārskābe, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze,

mazaizvietota, kalcija karbonāts, magnija stearāts un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Spedra ārējais izskats un iepakojums

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

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o. Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

Spedra 100 mg tabletes

avanafilum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

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

Kas ir *Spedra*

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas

Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:

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

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Redzes vai dzirdes traucējumi

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

Ja *Spedra* lietošanas laikā Jums pēkšņi pavājinās vai pazūd redze vai redze kļūst izkropļota vai aptumšota, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Spedra nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un *Spedra*

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

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

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

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu vai sotalolu;

- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida sāpes;
- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;
- riociguatu.

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

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

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

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

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

Fertilitāte

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot *Spedra*

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

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

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

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

Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

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

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Gripa;
- gripai līdzīga slimība;
- aizlikts vai tekošs deguns;
- siena drudzis;
- aizlikums degunā, deguna blakusdobumos vai elpceļu augšējā daļā, caur kuru gaiss plūst uz plaušām;
- podagra;
- nemierīgs miegs (bezmiegs);
- priekšlaicīga ejakulācija;

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt *Spedra*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Spedra* satur

- Aktīvā viela ir avanafils. Katra tablete satur 100 mg avanafila.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, fumārskābe, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilceluloze,

mazaizvietota, kalcija karbonāts, magnija stearāts un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Spedra ārējais izskats un iepakojums

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

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 544 30 730

Italia

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: informācija pacientam

Spedra 200 mg tabletes

avanaafilum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

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

Kas ir *Spedra*

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms *Spedra* lietošanas

Nelietojiet *Spedra* šādos gadījumos:

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

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

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

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

Redzes vai dzirdes traucējumi

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

Ja *Spedra* lietošanas laikā Jums pēkšņi pavājinās vai pazūd redze vai redze kļūst izkropļota vai aptumšota, nekavējoties pārtrauciet *Spedra* lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Bērni un pusaudži

Spedra nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un *Spedra*

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

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

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

- tā dēvētos “alfa blokatorus” – prostatas traucējumu ārstēšanai vai Jūsu paaugstinātā asinsspiediena pazemināšanai;
- zāles neregulāras sirdsdarbības (aritmijas) ārstēšanai, piemēram, hinidīnu, prokainamīdu, amiodaronu vai sotalolu;

- antibiotikas infekciju ārstēšanai, piemēram, eritromicīnu;
- fenobarbitālu vai primidonu – epilepsijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu – epilepsijas ārstēšanai, lai stabilizētu garastāvokli vai ārstētu noteikta veida sāpes;
- citas zāles, kas var pasliktināt *Spedra* sadalīšanos organismā (vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus), tostarp amprenavīru, aprepitantu, diltiazemu, flukonazolu, fosamprenavīru un verapamilu;
- riociguatu.

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

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

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

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

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

Fertilitāte

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā lietot *Spedra*

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

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

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

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

Ja esat lietojis *Spedra* vairāk nekā noteikts

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Nopietnas blakusparādības

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

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

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

Citas iespējamās blakusparādības

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Galvassāpes;
- pietvīkums;
- aizlikts deguns.

.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

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

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt *Spedra*

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Spedra* satur

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

Spedra ārējais izskats un iepakojums

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

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

vai

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 544 30 730

Italia

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

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 (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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