

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spedra, tabletter, 50 mg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 50 mg avanafil.

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Gullige, ovale tabletter præget med "50" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

For at Spedra skal virke effektivt, kræves seksuel stimulation.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne mænd*

Den anbefalede dosis er 100 mg, der tages efter behov ca. 30 minutter før seksuel aktivitet. Afhængigt af virkningen og tolerabiliteten hos den enkelte patient kan dosis øges til den maksimale dosis på 200 mg eller mindskes til 50 mg. Den anbefalede maksimale dosishyppighed er én gang dagligt. Seksuel stimulation er en forudsætning for respons på behandlingen.

##### Særlige populationer

##### *Ældre mænd (≥ 65 år)*

Der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter. Der foreligger kun begrænsede data for patienter over 70 år.

##### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der kræves ikke dosisjustering ved let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min). Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min.) (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min, men  $< 80$  ml/min), som deltog i fase 3-undersøgelser, var virkningen nedsat i forhold til virkningen hos patienter med normal nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) bør begynde med den mindste effektive dosis og justere denne afhængigt af tolerancen.

#### *Mænd med diabetes*

Der kræves ikke dosisjustering ved diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Spedra hos den pædiatriske population til indikationen erektil dysfunktion.

#### Anvendelse sammen med anden medicin

##### *Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere*

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) kontraindiceres (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere (herunder erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) bør den maksimale anbefalede dosis af avanafil ikke overstige 100 mg med mindst 48 timers interval mellem doserne (se pkt. 4.5).

#### Administration

Til oral anvendelse.

Hvis Spedra tages sammen med et måltid, kan virkningen være længere om at indtræde end i fastende tilstand (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Vedrørende patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxiddonorer (såsom amylnitrit): Se pkt. 4.5.

Ved præeksisterende kardiovaskulær sygdom bør den potentielle kardiale risiko ved seksuel aktivitet tages i betragtning, før Spedra udskrives.

Avanafil er kontraindiceret ved:

- tidligere myokardieinfarkt, apopleksi eller livstruende arytmier inden for de seneste seks måneder
- hypotension i hvile (blodtryk < 90/50 mmHg) eller hypertension (blodtryk > 170/100 mmHg)
- ustabil angina, angina ved samleje, eller kronisk hjerteinsufficiens i New York Heart Association, klasse 2 eller højere.
- svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).
- svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.)
- tab af syn på et øje som følge af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), uanset om dette havde sammenhæng med tidligere eksponering for en hæmmer af fosfodiesterase 5 (PDE5) (se pkt. 4.4).
- kendt hereditær degenerativ retinal sygdom.

- samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før farmakologisk behandling overvejes, bør der optages anamnese og foretages en objektiv undersøgelse til diagnosticering af erektil dysfunktion og udredning af mulige underliggende årsager, .

##### Kardiovaskulær status

Før påbegyndelse af enhver behandling for erektil dysfunktion bør patientens kardiovaskulære status gennemgås, da seksuel aktivitet er forbundet med en vis kardial risiko (se pkt. 4.3). Som følge af sine vasodilaterende egenskaber bevirker avanafil let, forbigående blodtryksfald (se pkt. 4.5), og potentiører således den hypotensive virkning af nitrater (se pkt. 4.3). Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose, kan være følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder PDE5-hæmmere.

##### Priapisme

Patienterne skal have at vide, at de straks skal søge lægehjælp, hvis de får erektion med en varighed af 4 timer eller derover (priapisme). Manglende øjeblikkelig behandling af priapisme medfører risiko for beskadigelse af penis og varigt nedsat potens. Der bør udvises forsigtighed, når avanafil anvendes ved anatomisk penisdeformitet (såsom vinkeldannelse, corpus cavernosum-fibrose eller Peyronies sygdom) eller ved sygdomme, der disponerer for priapisme (såsom seglcelleanæmi, multipelt myelom og leukæmi).

##### Synsforstyrrelser

I forbindelse med andre PDE5-hæmmere er indberettet synsdefekter og ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Patienterne skal informeres om, at de ved pludselig påvirkning af synet skal ophøre med at tage Spedra og straks søge læge (se pkt. 4.3).

##### Effekt på blødning

*In vitro*-undersøgelser med humane trombocytter viser, at PDE5-hæmmere ikke i sig selv påvirker trombocyttaggregationen, men at de ved superterapeutiske koncentrationer potenserer den antiaggregatoriske virkning af nitrogenoxidendonoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes PDE5-hæmmere ikke at påvirke blødningstiden, hvad enten de anvendes alene eller i kombination med acetylsalicylsyre.

Der er ingen sikkerhedsoplysninger om administration af avanafil til patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt ulcus pepticum. Hos sådanne patienter bør avanafil derfor kun anvendes efter foregående nøje vurdering af benefit/risk-forholdet.

##### Pludseligt større eller mindre høretab

Patienterne skal have at vide, at de ved pludseligt opstået høretab skal holde op med at tage PDE5-hæmmere, herunder avanafil, og straks søge lægehjælp. Der er beskrevet tidsmæssig sammenhæng mellem indtagelse af PDE5-hæmmere og sådanne hændelser, der kan være ledsaget af tinnitus og svimmelhed. Det har ikke kunnet fastslås, om sådanne hændelser har direkte sammenhæng med anvendelse af PDE5-hæmmere eller med andre faktorer.

##### Samtidig brug af alfablokkere

Koadministration af alfablokkere og avanafil kan hos visse patienter medføre symptomgivende hypotension på grund af additiv vasodilaterende virkning-, (se pkt. 4.5). Man bør være opmærksom på følgende:

- Patienterne skal være i stabil behandling med en alfablokker før påbegyndelse af behandling med Spedra. Patienter, der udviser hæmodynamisk ustabilitet ved behandling med alfablokkere alene, har øget risiko for symptomgivende hypotension ved samtidig anvendelse af Spedra.

- Hvis patienten er stabil på alfablokkerbehandling, bør initiering af behandlingen med Spedra ske med den laveste dosis på 50 mg.
- Hvis patienten i forvejen får en optimeret dosis af Spedra, bør initiering af alfablokkerbehandling ske med den laveste dosis. Trinvis stigning i alfablokkerdosis kan medføre yderligere blodtryksfald under behandling med avanafil.
- Sikkerheden af koadministration af avanafil og alfablokkere kan påvirkes af andre variable, herunder intravaskulær volumendepletion og behandling med andre antihypertensiva.

#### Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og ritonavir, (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samtidig anvendelse af andre midler mod erektil dysfunktion

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af Spedra med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion. Patienten skal have at vide, at han ikke skal anvende Spedra i sådanne kombinationer.

#### Samtidig alkoholindtagelse

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension (se pkt. 4.5). Patienten skal have at vide, at anvendelse af avanafil sammen med alkoholindtagelse kan øge sandsynligheden for hypotension, svimmelhed og synkope. Lægen bør desuden fortælle patienten, hvad han skal gøre ved tegn på ortostatisk hypotension.

#### Ikke undersøgte populationer

Avanafil er ikke evalueret ved erektil dysfunktion efter rygmærkstraumer eller andre neurologiske lidelser eller ved svært nedsat nyre- eller leverfunktion.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Potentiale for farmakodynamiske interaktioner med avanafil

#### *Nitrater*

Avanafil øgede den hypotensive virkning af nitrater i forhold til placebo hos raske forsøgspersoner. Dette antages at skyldes den kombinerede virkning af nitrater og avanafil på nitrogenoxid-/cGMP-signalvejen. Avanafil er derfor kontraindiceret hos patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxid-donorer (såsom amylnitrit). Hos patienter, der har fået avanafil inden for de seneste 12 timer, og hos hvem administration af nitrat anses for akut nødvendigt i en livstruende situation, er der øget risiko for et væsentligt og potentielt farligt blodtryksfald. Under sådanne omstændigheder bør nitrater kun administreres under tæt lægeligt opsyn og fornøden hæmodynamisk overvågning-(se pkt. 4.3).

#### *Lægemidler der sænker det systemiske blodtryk*

Avanafil kan fremkalde systemisk blodtryksfald på grund af sine vasodilaterende egenskaber. Ved anvendelse af Spedra sammen med andre lægemidler, der nedsætter det systemiske blodtryk, kan de additive virkninger medføre symptomgivende hypotension (f.eks. svimmelhed, synkope eller synkopelignende anfald). I fase III-kliniske undersøgelser var der ikke hændelser med "hypotension", men lejlighedsvis episoder med "svimmelhed" (se pkt. 4.8). I fase III-undersøgelserne var der ét tilfælde af synkope med placebo og ét med 100 mg avanafil.

Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, (aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose) og patienter med svære forstyrrelser i den autonome kontrol af blodtrykket kan være særligt følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder avanafil.

#### *Alfablokkere*

Den hæmodynamiske interaktion med doxazosin og tamsulosin blev undersøgt i en to-perioders overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner. Hos patienter i stabil behandling med doxazosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige fald i stående og liggende systolisk blodtryk

efter administration af avanafil henholdsvis 2,5 og 6,0 mmHg. Efter dosering med avanafil fik i alt 7/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4).

Hos patienter i stabil behandling med tamsulosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige maksimale fald i stående og liggende systolisk blodtryk efter dosering med avanafil henholdsvis 3,6 og 3,1 mmHg, og efter dosering med avanafil fik 5/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4). Der blev ikke indberettet synkope eller andre svære bivirkninger i forbindelse med blodtryksfald hos nogen af grupperne.

#### *Antihypertensiva bortset fra alfablokkere*

Avanafils potentierende effekt på den blodtryks-sænkende virkning af udvalgte antihypertensiva (amlodipin og enalapril) blev vurderet i en klinisk undersøgelse. Undersøgelsen viste et gennemsnitlig maksimalt fald i forhold til placebo af det liggende blodtryk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin, ved samtidig administration af avanafil. Kun med enalapril og avanafil var der signifikant forskel i det maksimale fald fra baseline i det liggende diastolisk blodtryk, og værdien returnerede til baseline fire timer efter doseringen af avanafil. I begge kohorter fik én person blodtryksfald uden symptomer på hypotension, og dette svandt inden for 1 time efter sin indtræden. Avanafil havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af amlodipin, men amlodipin øgede den maksimale og totale eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

#### *Alkohol*

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension. I en trevejs enkelt-dosis-overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner var det gennemsnitlige maksimale diastoliske blodtryksfald ved administration af avanafil sammen med alkohol signifikant større end med avanafil alene (3,2 mmHg) eller med alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

#### *Andre midler mod erektil dysfunktion*

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af avanafil med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion (se pkt. 4.4).

#### Andre lægemidlers effekter på avanafil

Avanafil er et substrat for CYP3A4 og metaboliseres fortrinsvis af dette. Undersøgelser har vist, at eksponeringen for avanafil kan øges af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 (se pkt. 4.2).

#### *CYP3A4-hæmmere*

Ketoconazol (400 mg dagligt), der er en selektiv og højpotent hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 3 og faktor 14 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Ritonavir (600 mg to gange dagligt), der er en højpotent hæmmer af CYP3A4 og desuden hæmmer CYP2C9, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 2 og faktor 13 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, voriconazol, clarithromycin, nefazadon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telithromycin) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved brug af potente CYP3A4-hæmmere er koadministration af avanafil derfor kontraindiceret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erythromycin (500 mg to gange dagligt), der er en moderat hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis en faktor 2 og en faktor 3 efter en enkelt dosis på 200 mg af avanafil, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 8 timer. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere er den maksimale anbefalede dosis af avanafil derfor 100 mg, og denne dosis bør højst tages én gang for hver 48 timer (se pkt. 4.2).

Andre CYP3A4-hæmmere, herunder grapefrugtjuice, må forventes at øge eksponeringen for avanafil, skønt der ikke er udført specifikke interaktionsundersøgelser. Patienten bør rådes til at undgå grapefrugtjuice i en periode på 24 timer inden han tager avanafil.

#### *CYP3A4-substrat*

Amlodipin (5 mg dagligt) øgede  $C_{\max}$  og AUC for avanafil med henholdsvis ca. 28 % og 60 % efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Denne virkning på eksponeringen anses ikke for klinisk betydningsfuld. En enkelt dosis af avanafil havde ingen indvirkning på plasmakoncentrationen af amlodipin.

Selvom der ikke er udført særlige undersøgelser af interaktionen mellem rivaroxaban og apixaban (som begge er CYP3A4-substrater), forventes der ingen interaktion.

#### *Cytokrom P450-induktorer*

Der er ikke foretaget undersøgelser af den potentielle effekt af CYP-induktorer, navnlig CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, carbamazepin, efavirenz, phenobarbital og rifampin) på farmakokinetikken og virkningen af avanafil. Anvendelse en CYP-induktor sammen med avanafil frarådes, da det kan forringe virkningen af avanafil.

#### Virksomheden af avanafil på andre lægemidler

##### *Cytokrom P450-hæmning*

I *in vitro*-undersøgelser med humane levermikrosomer viste avanafil ikke nævneværdigt potentiale for lægemiddelinteraktion gennem CYP1A1/2, 2A6, 2B6 eller 2E1. Desuden havde avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) kun minimalt hæmmende virkning på CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Avanafil forventes derfor ikke at have nævneværdig effekt på andre lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Selvom *in vitro*-data viste potentielle interaktioner mellem avanafil og CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste yderligere kliniske undersøgelser med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaktioner med CYPs 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Induktion af cytokrom P450*

Avanafils potentielle induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4, vurderet i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potentiel interaktion ved klinisk relevante koncentrationer.

##### *Transportproteiner*

*In vitro*-undersøgelser viste, at avanafil har moderat potentiale for at fungere som substrat for P-gp og som hæmmer af P-gp med digoxin som substrat ved koncentrationer under den beregnede koncentration i tarmen. For andre lægemidler er avanafils potentiale for at gribe ind i den P-gp-medierede transport ukendt.

Avanafils virkning på andre transportproteiner kendes ikke.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Spedra er ikke bestemt til anvendelse hos kvinder.

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

### Amning

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil under amning.

### Fertilitet

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil havde ingen virkning på sædmotilitet eller -morfologi hos raske forsøgspersoner.

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen data om spermatogenesis hos raske voksne mænd og voksne mænd med let erektil dysfunktion.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spedra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er beskrevet svimmelhed og synsforstyrrelser i de kliniske undersøgelser med avanafil. Patienterne skal derfor være opmærksomme på, hvordan de reagerer på avanafil, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen af avanafil er baseret på 2 144 personer, der er blevet eksponeret for avanafil under det kliniske udviklingsprogram. De hyppigst indberettede bivirkninger i de kliniske undersøgelser var hovedpine, rødme, næse- og bihulekongestion samt rygmerter. Overordnet var uønskede hændelser og bivirkninger ved behandling med avanafil hyppigere ved legemsmasseindeks (BMI) <25 (normalt BMI).

I den langvarige kliniske undersøgelse aftog den procentdel af patienterne, der fik bivirkninger, med eksponeringens varighed.

##### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel angiver de observerede bivirkninger i de placebokontrollerede kliniske undersøgelser, inddelt efter hyppighed i henhold til MedDRA: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke beregnes af foreliggende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

<b>Bivirkning (MedDra-betegnelse)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			Influenza Nasofaryngitis
<b>Immunsystemet</b>			Høfeber
<b>Metabolisme og ernæring</b>			Arthritis urica
<b>Psykiske lidelser</b>			Søvnløshed Præmatur ejakulation Upassende affekt
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens Sinushovedpine	Psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øjne</b>		Sløret syn	
<b>Hjerte</b>		Palpitationer	Angina pectoris Takykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Rødmen	Hedetur	Hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Nasal kongestion	Sinuskongestion Anstrengelsesdyspnø	Rhinoré Øvre luftvejskongestion
<b>Mave-tarmkanalen</b>		Dyspepsi Kvalme Opkastning Gastrointestinale	Mundtørhed Gastritis Smerter i nedre abdomen



<b>Bivirkning (MedDra-betegnelsen)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
		ubehag	Diarré
<b>Hud og subkutane væv</b>			Udslæt
<b>Muskuloskeletale system og bindevæv</b>		Rygsmerte Muskelstivhed	Flankesmerter Myalgi Muskelspasmer
<b>Nyrer og urinveje</b>			Pollakisuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Penislidelser Spontan erektion Genital pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Træthed	Asteni Brystsmerter Influenzalignende sygdom Perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>		Stigning i leverenzym EKG-forandringer Stigning i hjertefrekvens	Blodtryksforøgelse Blod i urinen Hjertemislyd Prostata-specifikt antigen forhøjet Vægtforøgelse Blodbilirubin forhøjet Blodkreatinin forhøjet Forhøjet legemstemperatur

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, der er iagttaget med andre PDE5-hæmmere

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet et lille antal tilfælde af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) og pludseligt høretab i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af priapisme i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser.

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af hæmaturi, hæmatospermi og blødning fra penis i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser.

Med andre PDE5-hæmmere er efter markedsføring beskrevet hypotension, og i de kliniske undersøgelser med avanafil er beskrevet svimmelhed, et symptom, der ofte forårsages af nedsat blodtryk (se pkt. 4.5).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Til raske forsøgspersoner er givet enkelt-doser af avanafil på op til 800 mg, og til patienter er givet gentagne daglige doser op til 300 mg. Bivirkningerne var de samme som ved lavere doser, men med øget hyppighed og sværhed.

Overdosering behandles med sædvanlig støttende behandling efter behov. Dialyse forventes ikke at fremskynde clearance af avanafil, som har høj binding til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **Endnu ikke tildelt**. ATC-kode: **Endnu ikke tildelt**.

#### Virkningsmekanisme

Avanafil er en højpotent selektiv, reversibel hæmmer af cyklisk guanosinmonofosfat- (cGMP-) specifik fosfodiesterase type 5. Ved seksuel stimulation udløses lokal frigivelse af nitrogenmonoxid, og den af avanafil bevirkede hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører afslapning af glatmuskulaturen og blodtilførsel til penismuskulaturen, og dermed en erektion. Avanafil har ingen virkning i fravær af seksuel stimulation.

#### Farmakodynamiske virkninger

*In vitro*-undersøgelser har vist, at avanafil er højselektivt for PDE5. Det har mere potent virkning på PDE5 end på andre kendte fosfodiesteraser (> 100 gange mere end på PDE6, > 1 000 gange mere end på PDE4, PDE8 og PDE10, > 5 000 gange mere end på PDE2 og PDE7, > 10 000 gange mere end på PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). Avanafils virkning er > 100 gange mere potent på PDE5 end på PDE6, som medvirker ved fototransduktionen i retina. Den ca. 20 000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, et enzym, der findes i hjerte og blodkar, er vigtig, da PDE3 medvirker ved reguleringen af hjertets kontraktilitet.

I en pletysmografisk undersøgelse af penis (RigiScan), frembragte avanafil, 200 mg, hos nogle mænd så tidligt som 20 minutter efter dosering en erektion, der blev anset for tilstrækkelig til penetration (60 % stivhed i henhold til RigiScan), og den samlede respons for avanafil hos disse personer var statistisk signifikant i forhold til placebo i tidsintervallet 20-40 minutter.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I de kliniske undersøgelser registreredes avanafils virkning på evnen til at opnå og opretholde tilfredsstillende erektion til seksuel aktivitet hos mænd med erektil dysfunktion (ED). Avanafil blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede parallelgruppeundersøgelser af indtil 3 måneders varighed hos den generelle ED-population, hos patienter med type 1- eller type 2-diabetes og hos patienter med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi. I alt fik 1 168 patienter avanafil efter behov i doser på 50 mg, 100 mg og 200 mg. Patienterne blev instrueret om at tage en dosis af forsøgslægemidlet ca. 30 minutter før påbegyndelse af seksuel aktivitet.

Derudover indgik en undergruppe på 493 patienter i en åben forlængelsesfase, hvor de fik avanafil i mindst seks måneder, og 153 patienter, der fik avanafil i mindst 12 måneder. Patienterne fik initialt avanafil, 100 mg, og kunne på ethvert tidspunkt under undersøgelsen anmode om at få deres dosis af avanafil sat op til 200 mg eller sat ned til 50 mg, afhængigt af deres individuelle respons på behandlingen.

Samtlige undersøgelser viste statistisk signifikant bedring i alle de primære mål for virkning ved alle tre doser af avanafil i forhold til placebo. Disse forskelle blev opretholdt ved langvarig behandling.

I den generelle ED-population var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 47 %, 58 % og 59 % for grupperne på henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 28 % for placebo.

Hos mænd med type 1- og type 2-diabetes var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 34 % og 40 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 21 % for placebo.

Hos mænd med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 23 % og 26 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I alle hovedundersøgelserne med avanafil var der signifikant højere andel af gennemførte samlejeforsøg med alle doser af avanafil end med placebo ved alle de undersøgte tidsintervaller efter dosering.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spedra i alle undergrupper af den pædiatriske population ved erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse)..

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Avanafil absorberes hurtigt efter oral administration med en median  $T_{max}$  på 30-45 minutter. Dets farmakokinetik er lineær i det anbefalede dosisområde. Det udskilles overvejende ved metabolisering i leveren (hovedsagelig af CYP3A4). Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol og ritonavir) er forbundet med øget plasmaeksposering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6-17 timer.

### Absorption

Avanafil absorberes hurtigt. Den maksimale plasmakoncentration nås 0,5-0,75 timer efter fastende oral indgift. Når avanafil indtages sammen med et måltid med højt fedtindhold, nedsættes absorptionen med en gennemsnitlig forsinkelse af  $T_{max}$  på 1,25 timer og en gennemsnitlig reduktion i  $C_{max}$  på 39 % (200 mg). Der er ingen virkning på eksponeringsgraden (AUC). De små ændringer i  $C_{max}$  for avanafil anses for at være af minimal klinisk betydning.

### Fordeling

Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af den totale koncentration af aktivt stof, alder og nyre- og leverfunktion.

Der fandtes ingen akkumulering af avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to gange dagligt i 7 dage.

På grundlag af målinger af avanafil i sæd hos raske forsøgspersoner 45-90 minutter efter dosering forventes mindre end 0,0002 % af den administrerede dosis at genfindes i sæden hos patienterne.

### Biotransformation

Avanafil udskilles overvejende ved metabolisering af hepatiske mikrosomale isoenzymer, hovedsagelig CYP3A4 og i mindre grad CYP2C9. Plasmakoncentrationerne af de vigtigste metabolitter i kredsløbet, M4 og M16, er henholdsvis ca. 23 % og 29 % af moderstoffets. M4-metabolitten udviser en selektivitet for fosfodiesterase svarende til avanafil og en hæmmende virkning på PDE5 *in vitro* svarende til 18 % af avanafil. M4 tegner sig dermed for ca. 4 % af den totale farmakologiske aktivitet. M16-metabolitten var inaktiv over for PDE5.

## Udskillelse

Avanafil metaboliseres vidtgående hos mennesker. Efter oral administration udskilles avanafil som metabolitter hovedsagelig i fæces (ca. 63 % af den administrerede orale dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 21 % af den administrerede orale dosis).

## Andre særlige populationer

### *Ældre mænd*

Hos ældre patienter (65 år og derover) var eksponeringen den samme som hos yngre patienter (18-45 år). For personer over 70 år foreligger dog kun begrænsede data.

### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der var ikke afvigende farmakokinetik hos personer med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Der findes ikke data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialysepatienter med nyresygdom i terminalstadiet.

### *Nedsat leverfunktion*

Hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) medførte en enkelt dosis af avanafil på 200 mg samme eksponering som hos personer med normal leverfunktion.

Fire timer efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg var eksponeringen lavere hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) end hos personer med normal leverfunktion.

Maksimalkoncentrationen og eksponeringen var den samme som hos personer med normal leverfunktion, der fik en effektiv dosis avanafil på 100 mg.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra sædvanlige undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

I en undersøgelse af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter sås nedsat fertilitet og sædmotilitet, ændret østruscyklus og øget procentdel abnorme spermier ved 1 000 mg/kg/dag, en dosis, der desuden var toksisk for de behandlede forældredyr af han- og hunkøn. Der fandtes ingen virkning på parametre vedrørende fertilitet eller sæd ved doser op til 300 mg/kg/dag (baseret på AUC af ubundet stof svarer dette hos hanrotter til 9 gange den humane eksponering ved en dosis på 200 mg). Der var ingen behandlingsrelaterede testikulære fund hos mus eller rotter ved doser op til 600 eller 1 000 mg/kg dagligt i to år, og ingen testikulære fund hos hunde, der blev behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering svarende til 110 gange den humane eksponering ved den anbefalede maksimale dosis til mennesker (MHRD).

Hos drægtige rotter iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 300 mg/kg/dag (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$  hos en person på 60 kg). Ved en maternelt toksisk dosis på 1 000 mg/kg/dag (ca. 49 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ) sås nedsat fostervægt uden tegn på teratogenicitet. Hos drægtige kaniner iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 240 mg/kg/dag (ca. 23 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ). I kaninundersøgelsen iagttoges maternel toksicitet ved 240 mg/kg/dag.

I en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse hos rotter udviste ungerne persisterende nedsat kropsvægt ved 300 mg/kg/dag og derover (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ) og forsinket kønsmodning ved 600 mg/kg/dag (ca. 29 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol  
Fumarsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Lavsstuderet hydroxypropylcellulose  
Calciumcarbonat  
Magnesiumstearat  
Jernoxid, gul (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af PVC/PCTFE/aluminium i karton med 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederlandene

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/841/001-003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spedra, tabletter, 100 mg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 100 mg avanafil.

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Gullige, ovale tabletter præget med "100" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

For at Spedra skal virke effektivt, kræves seksuel stimulation.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne mænd*

Den anbefalede dosis er 100 mg, der tages efter behov ca. 30 minutter før seksuel aktivitet. Afhængigt af virkningen og tolerabiliteten hos den enkelte patient kan dosis øges til den maksimale dosis på 200 mg eller mindskes til 50 mg. Den anbefalede maksimale dosishyppighed er én gang dagligt. Seksuel stimulation er en forudsætning for respons på behandlingen.

##### Særlige populationer

##### *Ældre mænd (≥ 65 år)*

Der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter. Der foreligger kun begrænsede data for patienter over 70 år.

##### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der kræves ikke dosisjustering ved let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min). Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min.) (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min, men  $< 80$  ml/min), som deltog i fase 3-undersøgelser, var virkningen nedsat i forhold til virkningen hos patienter med normal nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) bør begynde med den mindste effektive dosis og justere denne afhængigt af tolerancen.

#### *Mænd med diabetes*

Der kræves ikke dosisjustering ved diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Spedra hos den pædiatriske population til indikationen erektil dysfunktion.

#### Anvendelse sammen med anden medicin

##### *Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere*

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere (herunder erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) bør den maksimale anbefalede dosis af avanafil ikke overstige 100 mg med mindst 48 timers interval mellem doserne (se pkt. 4.5).

#### Administration

Til oral anvendelse.

Hvis Spedra tages sammen med et måltid, kan virkningen være længere om at indtræde end i fastende tilstand (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Vedrørende patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxiddonorer (såsom amylnitrit): Se pkt. 4.5.

Ved præeksisterende kardiovaskulær sygdom bør den potentielle kardiale risiko ved seksuel aktivitet tages i betragtning, før Spedra udskrives.

Avanafil er kontraindiceret ved:

- tidligere myokardieinfarkt, apopleksi eller livstruende arytmier inden for de seneste seks måneder
- hypotension i hvile (blodtryk < 90/50 mmHg) eller hypertension (blodtryk > 170/100 mmHg)
- ustabil angina, angina ved samleje, eller kronisk hjerteinsufficiens i New York Heart Association, klasse 2 eller højere.
- svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).
- svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.)
- tab af syn på et øje som følge af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), uanset om dette havde sammenhæng med tidligere eksponering for en hæmmer af fosfodiesterase 5 (PDE5) (se pkt. 4.4).
- kendt hereditær degenerativ retinal sygdom.

- samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før farmakologisk behandling overvejes, bør der optages anamnese og foretages en objektiv undersøgelse til diagnosticering af erektil dysfunktion og udredning af mulige underliggende årsager, .

##### Kardiovaskulær status

Før påbegyndelse af enhver behandling for erektil dysfunktion bør patientens kardiovaskulære status gennemgås, da seksuel aktivitet er forbundet med en vis kardial risiko (se pkt. 4.3). Som følge af sine vasodilaterende egenskaber bevirker avanafil let, forbigående blodtryksfald (se pkt. 4.5), og potentiører således den hypotensive virkning af nitrater (se pkt. 4.3). Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose, kan være følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder PDE5-hæmmere.

##### Priapisme

Patienterne skal have at vide, at de straks skal søge lægehjælp, hvis de får erektion med en varighed af 4 timer eller derover (priapisme). Manglende øjeblikkelig behandling af priapisme medfører risiko for beskadigelse af penis og varigt nedsat potens. Der bør udvises forsigtighed, når avanafil anvendes ved anatomisk penisdeformitet (såsom vinkeldannelse, corpus cavernosum-fibrose eller Peyronies sygdom) eller ved sygdomme, der disponerer for priapisme (såsom seglcelleanæmi, multipelt myelom og leukæmi).

##### Synsforstyrrelser

I forbindelse med andre PDE5-hæmmere er indberettet synsdefekter og ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Patienterne skal informeres om, at de ved pludselig påvirkning af synet skal ophøre med at tage Spedra og straks søge læge (se pkt. 4.3).

##### Effekt på blødning

*In vitro*-undersøgelser med humane trombocytter viser, at PDE5-hæmmere ikke i sig selv påvirker trombocyttaggregationen, men at de ved superterapeutiske koncentrationer potenserer den antiaggregatoriske virkning af nitrogenoxidendonoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes PDE5-hæmmere ikke at påvirke blødningstiden, hvad enten de anvendes alene eller i kombination med acetylsalicylsyre.

Der er ingen sikkerhedsoplysninger om administration af avanafil til patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt ulcus pepticum. Hos sådanne patienter bør avanafil derfor kun anvendes efter foregående nøje vurdering af benefit/risk-forholdet.

##### Pludseligt større eller mindre høretab

Patienterne skal have at vide, at de ved pludseligt opstået høretab skal holde op med at tage PDE5-hæmmere, herunder avanafil, og straks søge lægehjælp. Der er beskrevet tidsmæssig sammenhæng mellem indtagelse af PDE5-hæmmere og sådanne hændelser, der kan være ledsaget af tinnitus og svimmelhed. Det har ikke kunnet fastslås, om sådanne hændelser har direkte sammenhæng med anvendelse af PDE5-hæmmere eller med andre faktorer.

##### Samtidig brug af alfablokkere

Koadministration af alfablokkere og avanafil kan hos visse patienter medføre symptomgivende hypotension på grund af additiv vasodilaterende virkning-, (se pkt. 4.5). Man bør være opmærksom på følgende:

- Patienterne skal være i stabil behandling med en alfablokker før påbegyndelse af behandling med Spedra. Patienter, der udviser hæmodynamisk ustabilitet ved behandling med alfablokkere alene, har øget risiko for symptomgivende hypotension ved samtidig anvendelse af Spedra.



- Hvis patienten er stabil på alfablokkerbehandling, bør initiering af behandlingen med Spedra ske med den laveste dosis på 50 mg.
- Hvis patienten i forvejen får en optimeret dosis af Spedra, bør initiering af alfablokkerbehandling ske med den laveste dosis. Trinvis stigning i alfablokkerdosis kan medføre yderligere blodtryksfald under behandling med avanafil.
- Sikkerheden af koadministration af avanafil og alfablokkere kan påvirkes af andre variable, herunder intravaskulær volumendepletion og behandling med andre antihypertensiva.

#### Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og ritonavir, (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samtidig anvendelse af andre midler mod erektil dysfunktion

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af Spedra med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion. Patienten skal have at vide, at han ikke skal anvende Spedra i sådanne kombinationer.

#### Samtidig alkoholindtagelse

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension (se pkt. 4.5). Patienten skal have at vide, at anvendelse af avanafil sammen med alkoholindtagelse kan øge sandsynligheden for hypotension, svimmelhed og synkope. Lægen bør desuden fortælle patienten, hvad han skal gøre ved tegn på ortostatisk hypotension.

#### Ikke undersøgte populationer

Avanafil er ikke evalueret ved erektil dysfunktion efter rygmarvstraumer eller andre neurologiske lidelser eller ved svært nedsat nyre- eller leverfunktion.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Potentiale for farmakodynamiske interaktioner med avanafil

#### *Nitrater*

Avanafil øgede den hypotensive virkning af nitrater i forhold til placebo hos raske forsøgspersoner. Dette antages at skyldes den kombinerede virkning af nitrater og avanafil på nitrogenoxid-/cGMP-signalvejen. Avanafil er derfor kontraindiceret hos patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxid-donorer (såsom amylnitrit). Hos patienter, der har fået avanafil inden for de seneste 12 timer, og hos hvem administration af nitrat anses for akut nødvendigt i en livstruende situation, er der øget risiko for et væsentligt og potentielt farligt blodtryksfald. Under sådanne omstændigheder bør nitrater kun administreres under tæt lægeligt opsyn og fornøden hæmodynamisk overvågning (se pkt. 4.3).

#### *Lægemidler der sænker det systemiske blodtryk*

Avanafil kan fremkalde systemisk blodtryksfald på grund af sine vasodilaterende egenskaber. Ved anvendelse af Spedra sammen med andre lægemidler, der nedsætter det systemiske blodtryk, kan de additive virkninger medføre symptomgivende hypotension (f.eks. svimmelhed, synkope eller synkopelignende anfald). I fase III-kliniske undersøgelser var der ikke hændelser med "hypotension", men lejlighedsvis episoder med "svimmelhed" (se pkt. 4.8). I fase III-undersøgelserne var der ét tilfælde af synkope med placebo og ét med 100 mg avanafil.

Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, (aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose) og patienter med svære forstyrrelser i den autonome kontrol af blodtrykket kan være særligt følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder avanafil.

#### *Alfablokkere*

Den hæmodynamiske interaktion med doxazosin og tamsulosin blev undersøgt i en to-perioders overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner. Hos patienter i stabil behandling med doxazosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige fald i stående og liggende systolisk blodtryk

efter administration af avanafil henholdsvis 2,5 og 6,0 mmHg. Efter dosering med avanafil fik i alt 7/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4).

Hos patienter i stabil behandling med tamsulosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige maksimale fald i stående og liggende systolisk blodtryk efter dosering med avanafil henholdsvis 3,6 og 3,1 mmHg, og efter dosering med avanafil fik 5/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4). Der blev ikke indberettet synkope eller andre svære bivirkninger i forbindelse med blodtryksfald hos nogen af grupperne.

#### *Antihypertensiva bortset fra alfablokkere*

Avanafils potentierende effekt på den blodtryks-sænkende virkning af udvalgte antihypertensiva (amlodipin og enalapril) blev vurderet i en klinisk undersøgelse. Undersøgelsen viste et gennemsnitlig maksimalt fald i forhold til placebo af det liggende blodtryk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin, ved samtidig administration af avanafil. Kun med enalapril og avanafil var der signifikant forskel i det maksimale fald fra baseline i det liggende diastolisk blodtryk, og værdien returnerede til baseline fire timer efter doseringen af avanafil. I begge kohorter fik én person blodtryksfald uden symptomer på hypotension, og dette svandt inden for 1 time efter sin indtræden. Avanafil havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af amlodipin, men amlodipin øgede den maksimale og totale eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

#### *Alkohol*

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension. I en trevejs enkelt-dosis-overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner var det gennemsnitlige maksimale diastoliske blodtryksfald ved administration af avanafil sammen med alkohol signifikant større end med avanafil alene (3,2 mmHg) eller med alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

#### *Andre midler mod erektil dysfunktion*

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af avanafil med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion (se pkt. 4.4).

#### Andre lægemidlers effekter på avanafil

Avanafil er et substrat for CYP3A4 og metaboliseres fortrinsvis af dette. Undersøgelser har vist, at eksponeringen for avanafil kan øges af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 (se pkt. 4.2).

#### *CYP3A4-hæmmere*

Ketoconazol (400 mg dagligt), der er en selektiv og højpotent hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 3 og faktor 14 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Ritonavir (600 mg to gange dagligt), der er en højpotent hæmmer af CYP3A4 og desuden hæmmer CYP2C9, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 2 og faktor 13 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, voriconazol, clarithromycin, nefazadon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telithromycin) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved brug af potente CYP3A4-hæmmere er koadministration af avanafil derfor kontraindiceret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erythromycin (500 mg to gange dagligt), der er en moderat hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis en faktor 2 og en faktor 3 efter en enkelt dosis på 200 mg af avanafil, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 8 timer. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere er den maksimale anbefalede dosis af avanafil derfor 100 mg, og denne dosis bør højst tages én gang for hver 48 timer (se pkt. 4.2).

Andre CYP3A4-hæmmere, herunder grapefrugtjuice, må forventes at øge eksponeringen for avanafil, skønt der ikke er udført specifikke interaktionsundersøgelser. Patienten bør rådes til at undgå grapefrugtjuice i en periode på 24 timer inden han tager avanafil.

#### *CYP3A4-substrat*

Amlodipin (5 mg dagligt) øgede  $C_{max}$  og AUC for avanafil med henholdsvis ca. 28 % og 60 % efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Denne virkning på eksponeringen anses ikke for klinisk betydningsfuld. En enkelt dosis af avanafil havde ingen indvirkning på plasmakoncentrationen af amlodipin.

Selvom der ikke er udført særlige undersøgelser af interaktionen mellem rivaroxaban og apixaban (som begge er CYP3A4-substrater), forventes der ingen interaktion.

#### *Cytokrom P450-induktorer*

Der er ikke foretaget undersøgelser af den potentielle effekt af CYP-induktorer, navnlig CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, carbamazepin, efavirenz, phenobarbital og rifampin) på farmakokinetikken og virkningen af avanafil. Anvendelse en CYP-induktor sammen med avanafil frarådes, da det kan forringe virkningen af avanafil.

#### Virksomheden af avanafil på andre lægemidler

##### *Cytokrom P450-hæmning*

I *in vitro*-undersøgelser med humane levermikrosomer viste avanafil ikke nævneværdigt potentiale for lægemiddelinteraktion gennem CYP1A1/2, 2A6, 2B6 eller 2E1. Desuden havde avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) kun minimalt hæmmende virkning på CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Avanafil forventes derfor ikke at have nævneværdig effekt på andre lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Selvom *in vitro*-data viste potentielle interaktioner mellem avanafil og CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste yderligere kliniske undersøgelser med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaktioner med CYPs 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Induktion af cytokrom P450*

Avanafils potentielle induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4, vurderet i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potentiel interaktion ved klinisk relevante koncentrationer.

##### *Transportproteiner*

*In vitro*-undersøgelser viste, at avanafil har moderat potentiale for at fungere som substrat for P-gp og som hæmmer af P-gp med digoxin som substrat ved koncentrationer under den beregnede koncentration i tarmen. For andre lægemidler er avanafils potentiale for at gribe ind i den P-gp-medierede transport ukendt.

Avanafils virkning på andre transportproteiner kendes ikke.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Spedra er ikke bestemt til anvendelse hos kvinder.

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

### Amning

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil under amning.

### Fertilitet

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil havde ingen virkning på sædmotilitet eller -morfologi hos raske forsøgspersoner.

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen data om spermatogenesis hos raske voksne mænd og voksne mænd med let erektil dysfunktion.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spedra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er beskrevet svimmelhed og synsforstyrrelser i de kliniske undersøgelser med avanafil. Patienterne skal derfor være opmærksomme på, hvordan de reagerer på avanafil, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen af avanafil er baseret på 2 144 personer, der er blevet eksponeret for avanafil under det kliniske udviklingsprogram. De hyppigst indberettede bivirkninger i de kliniske undersøgelser var hovedpine, rødme, næse- og bihulekongestion samt rygsmerter. Overordnet var uønskede hændelser og bivirkninger ved behandling med avanafil hyppigere ved legemsmasseindeks (BMI) <25 (normalt BMI).

I den langvarige kliniske undersøgelse aftog den procentdel af patienterne, der fik bivirkninger, med eksponeringens varighed.

##### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel angiver de observerede bivirkninger i de placebokontrollerede kliniske undersøgelser, inddelt efter hyppighed i henhold til MedDRA: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke beregnes af foreliggende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

<b>Bivirkning (MedDra-betegnelse)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			Influenza Nasofaryngitis
<b>Immunsystemet</b>			Høfeber
<b>Metabolisme og ernæring</b>			Arthritis urica
<b>Psykiske lidelser</b>			Søvnløshed Præmatur ejakulation Upassende affekt
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens Sinushovedpine	Psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øjne</b>		Sløret syn	
<b>Hjerte</b>		Palpitationer	Angina pectoris Takykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Rødmen	Hedeture	Hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Nasal kongestion	Sinuskongestion Anstrengelsesdyspnø	Rhinoré Øvre luftvejskongestion
<b>Mave-tarmkanalen</b>		Dyspepsi Kvalme Opkastning Gastrointestinale	Mundtørhed Gastritis Smerter i nedre abdomen

<b>Bivirkning (MedDra-betegnelsen)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
		ubehag	Diarré
<b>Hud og subkutane væv</b>			Udslæt
<b>Muskuloskeletale system og bindevæv</b>		Rygsmerte Muskelstivhed	Flankesmerter Myalgi Muskelspasmer
<b>Nyrer og urinveje</b>			Pollakisuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Penislidelser Spontan erektion Genital pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Træthed	Asteni Brystsmerter Influenzalignende sygdom Perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>		Stigning i leverenzym EKG-forandringer Stigning i hjertefrekvens	Blodtryksforøgelse Blod i urinen Hjertemislyd Prostata-specifikt antigen forhøjet Vægtforøgelse Blodbilirubin forhøjet Blodkreatinin forhøjet Forhøjet legemstemperatur

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, der er iagttaget med andre PDE5-hæmmere

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet et lille antal tilfælde af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) og pludseligt høretab i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af priapisme i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser.

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af hæmaturi, hæmatospermi og blødning fra penis i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser.

Med andre PDE5-hæmmere er efter markedsføring beskrevet hypotension, og i de kliniske undersøgelser med avanafil er beskrevet svimmelhed, et symptom, der ofte forårsages af nedsat blodtryk (se pkt. 4.5).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Til raske forsøgspersoner er givet enkelt-doser af avanafil på op til 800 mg, og til patienter er givet gentagne daglige doser op til 300 mg. Bivirkningerne var de samme som ved lavere doser, men med øget hyppighed og sværhed.

Overdosering behandles med sædvanlig støttende behandling efter behov. Dialyse forventes ikke at fremskynde clearance af avanafil, som har høj binding til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **Endnu ikke tildelt**. ATC-kode: **Endnu ikke tildelt**.

#### Virkningsmekanisme

Avanafil er en højpotent selektiv, reversibel hæmmer af cyklisk guanosinmonofosfat- (cGMP-) specifik fosfodiesterase type 5. Ved seksuel stimulation udløses lokal frigivelse af nitrogenmonoxid, og den af avanafil bevirkede hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører afslapning af glatmuskulaturen og blodtilførsel til penismuskulaturen, og dermed en erektion. Avanafil har ingen virkning i fravær af seksuel stimulation.

#### Farmakodynamiske virkninger

*In vitro*-undersøgelser har vist, at avanafil er højselektivt for PDE5. Det har mere potent virkning på PDE5 end på andre kendte fosfodiesteraser (> 100 gange mere end på PDE6, > 1 000 gange mere end på PDE4, PDE8 og PDE10, > 5 000 gange mere end på PDE2 og PDE7, > 10 000 gange mere end på PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). Avanafils virkning er > 100 gange mere potent på PDE5 end på PDE6, som medvirker ved fototransduktionen i retina. Den ca. 20 000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, et enzym, der findes i hjerte og blodkar, er vigtig, da PDE3 medvirker ved reguleringen af hjertets kontraktilitet.

I en pletysmografisk undersøgelse af penis (RigiScan), frembragte avanafil, 200 mg, hos nogle mænd så tidligt som 20 minutter efter dosering en erektion, der blev anset for tilstrækkelig til penetration (60 % stivhed i henhold til RigiScan), og den samlede respons for avanafil hos disse personer var statistisk signifikant i forhold til placebo i tidsintervallet 20-40 minutter.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I de kliniske undersøgelser registreredes avanafils virkning på evnen til at opnå og opretholde tilfredsstillende erektion til seksuel aktivitet hos mænd med erektil dysfunktion (ED). Avanafil blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede parallelgruppeundersøgelser af indtil 3 måneders varighed hos den generelle ED-population, hos patienter med type 1- eller type 2-diabetes og hos patienter med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi. I alt fik 1 168 patienter avanafil efter behov i doser på 50 mg, 100 mg og 200 mg. Patienterne blev instrueret om at tage en dosis af forsøgslægemidlet ca. 30 minutter før påbegyndelse af seksuel aktivitet.

Derudover indgik en undergruppe på 493 patienter i en åben forlængelsesfase, hvor de fik avanafil i mindst seks måneder, og 153 patienter, der fik avanafil i mindst 12 måneder. Patienterne fik initialt avanafil, 100 mg, og kunne på ethvert tidspunkt under undersøgelsen anmode om at få deres dosis af avanafil sat op til 200 mg eller sat ned til 50 mg, afhængigt af deres individuelle respons på behandlingen.

Samtlige undersøgelser viste statistisk signifikant bedring i alle de primære mål for virkning ved alle tre doser af avanafil i forhold til placebo. Disse forskelle blev opretholdt ved langvarig behandling.

I den generelle ED-population var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 47 %, 58 % og 59 % for grupperne på henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 28 % for placebo.

Hos mænd med type 1- og type 2-diabetes var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 34 % og 40 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 21 % for placebo.

Hos mænd med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 23 % og 26 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I alle hovedundersøgelserne med avanafil var der signifikant højere andel af gennemførte samlejeforsøg med alle doser af avanafil end med placebo ved alle de undersøgte tidsintervaller efter dosering.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spedra i alle undergrupper af den pædiatriske population ved erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse)..

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Avanafil absorberes hurtigt efter oral administration med en median  $T_{max}$  på 30-45 minutter. Dets farmakokinetik er lineær i det anbefalede dosisområde. Det udskilles overvejende ved metabolisering i leveren (hovedsagelig af CYP3A4). Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol og ritonavir) er forbundet med øget plasmaeksposering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6-17 timer.

### Absorption

Avanafil absorberes hurtigt. Den maksimale plasmakoncentration nås 0,5-0,75 timer efter fastende oral indgift. Når avanafil indtages sammen med et måltid med højt fedtindhold, nedsættes absorptionen med en gennemsnitlig forsinkelse af  $T_{max}$  på 1,25 timer og en gennemsnitlig reduktion i  $C_{max}$  på 39 % (200 mg). Der er ingen virkning på eksponeringsgraden (AUC). De små ændringer i  $C_{max}$  for avanafil anses for at være af minimal klinisk betydning.

### Fordeling

Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af den totale koncentration af aktivt stof, alder og nyre- og leverfunktion.

Der fandtes ingen akkumulering af avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to gange dagligt i 7 dage.

På grundlag af målinger af avanafil i sæd hos raske forsøgspersoner 45-90 minutter efter dosering forventes mindre end 0,0002 % af den administrerede dosis at genfindes i sæden hos patienterne.

### Biotransformation

Avanafil udskilles overvejende ved metabolisering af hepatiske mikrosomale isoenzymer, hovedsagelig CYP3A4 og i mindre grad CYP2C9. Plasmakoncentrationerne af de vigtigste metabolitter i kredsløbet, M4 og M16, er henholdsvis ca. 23 % og 29 % af moderstoffets. M4-metabolitten udviser en selektivitet for fosfodiesterase svarende til avanafil og en hæmmende virkning på PDE5 *in vitro* svarende til 18 % af avanafil. M4 tegner sig dermed for ca. 4 % af den totale farmakologiske aktivitet. M16-metabolitten var inaktiv over for PDE5.

### Udskillelse

Avanafil metaboliseres vidtgående hos mennesker. Efter oral administration udskilles avanafil som metabolitter hovedsagelig i fæces (ca. 63 % af den administrerede orale dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 21 % af den administrerede orale dosis).

### Andre særlige populationer

#### *Ældre mænd*

Hos ældre patienter (65 år og derover) var eksponeringen den samme som hos yngre patienter (18-45 år). For personer over 70 år foreligger dog kun begrænsede data.

#### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der var ikke afvigende farmakokinetik hos personer med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Der findes ikke data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialysepatienter med nyresygdom i terminalstadiet.

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) medførte en enkelt dosis af avanafil på 200 mg samme eksponering som hos personer med normal leverfunktion.

Fire timer efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg var eksponeringen lavere hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) end hos personer med normal leverfunktion.

Maksimalkoncentrationen og eksponeringen var den samme som hos personer med normal leverfunktion, der fik en effektiv dosis avanafil på 100 mg.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra sædvanlige undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

I en undersøgelse af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter sås nedsat fertilitet og sædmotilitet, ændret østruscyklus og øget procentdel abnorme spermier ved 1 000 mg/kg/dag, en dosis, der desuden var toksisk for de behandlede forældredyr af han- og hunkøn. Der fandtes ingen virkning på parametre vedrørende fertilitet eller sæd ved doser op til 300 mg/kg/dag (baseret på AUC af ubundet stof svarer dette hos hanrotter til 9 gange den humane eksponering ved en dosis på 200 mg). Der var ingen behandlingsrelaterede testikulære fund hos mus eller rotter ved doser op til 600 eller 1 000 mg/kg dagligt i to år, og ingen testikulære fund hos hunde, der blev behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering svarende til 110 gange den humane eksponering ved den anbefalede maksimale dosis til mennesker (MHRD).

Hos drægtige rotter iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 300 mg/kg/dag (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg}/\text{m}^2$  hos en person på 60 kg). Ved en maternelt toksisk dosis på 1 000 mg/kg/dag (ca. 49 gange MRHD i  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) sås nedsat fostervægt uden tegn på teratogenicitet. Hos drægtige kaniner iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 240 mg/kg/dag (ca. 23 gange MRHD i  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). I kaninundersøgelsen iagttoges maternel toksicitet ved 240 mg/kg/dag.

I en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse hos rotter udviste ungerne persisterende nedsat kropsvægt ved 300 mg/kg/dag og derover (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) og forsinket kønsmodning ved 600 mg/kg/dag (ca. 29 gange MRHD i  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**



Mannitol  
Fumarsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Lavsstuderet hydroxypropylcellulose  
Calciumcarbonat  
Magnesiumstearat  
Jernoxid, gul (E172)

## **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af PVC/PCTFE/aluminium i karton med 2, 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederlandene

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/841/004-007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Spedra, tabletter, 200 mg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 200 mg avanafil.

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

Gullige, ovale tabletter præget med "200" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af erektil dysfunktion hos voksne mænd.

For at Spedra skal virke effektivt, kræves seksuel stimulation.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne mænd*

Den anbefalede dosis er 100 mg, der tages efter behov ca. 30 minutter før seksuel aktivitet. Afhængigt af virkningen og tolerabiliteten hos den enkelte patient kan dosis øges til den maksimale dosis på 200 mg eller mindskes til 50 mg. Den anbefalede maksimale dosishyppighed er én gang dagligt. Seksuel stimulation er en forudsætning for respons på behandlingen.

##### Særlige populationer

##### *Ældre mænd (≥ 65 år)*

Der kræves ikke dosisjustering hos ældre patienter. Der foreligger kun begrænsede data for patienter over 70 år.

##### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der kræves ikke dosisjustering ved let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min). Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $< 30$  ml/min.) (se pkt. 4.3 og 5.2). Hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  ml/min, men  $< 80$  ml/min), som deltog i fase 3-undersøgelser, var virkningen nedsat i forhold til virkningen hos patienter med normal nyrefunktion.

#### *Nedsat leverfunktion*

Spedra er kontraindiceret ved svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C) (se pkt. 4.3 og 5.2). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B) bør begynde med den mindste effektive dosis og justere denne afhængigt af tolerancen.

#### *Mænd med diabetes*

Der kræves ikke dosisjustering ved diabetes.

#### *Pædiatrisk population*

Der er ingen relevant anvendelse af Spedra hos den pædiatriske population til indikationen erektil dysfunktion.

#### Anvendelse sammen med anden medicin

##### *Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere*

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) kontraindiceret (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5).

Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere (herunder erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) bør den maksimale anbefalede dosis af avanafil ikke overstige 100 mg med mindst 48 timers interval mellem doserne (se pkt. 4.5).

#### Administration

Til oral anvendelse.

Hvis Spedra tages sammen med et måltid, kan virkningen være længere om at indtræde end i fastende tilstand (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Vedrørende patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxiddonorer (såsom amylnitrit): Se pkt. 4.5.

Ved præeksisterende kardiovaskulær sygdom bør den potentielle kardiale risiko ved seksuel aktivitet tages i betragtning, før Spedra udskrives.

Avanafil er kontraindiceret ved:

- tidligere myokardieinfarkt, apopleksi eller livstruende arytmier inden for de seneste seks måneder
- hypotension i hvile (blodtryk < 90/50 mmHg) eller hypertension (blodtryk > 170/100 mmHg)
- ustabil angina, angina ved samleje, eller kronisk hjerteinsufficiens i New York Heart Association, klasse 2 eller højere.
- svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).
- svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min.)
- tab af syn på et øje som følge af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), uanset om dette havde sammenhæng med tidligere eksponering for en hæmmer af fosfodiesterase 5 (PDE5) (se pkt. 4.4).
- kendt hereditær degenerativ retinal sygdom.

- samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (herunder ketoconazol, ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir og telithromycin) (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Før farmakologisk behandling overvejes, bør der optages anamnese og foretages en objektiv undersøgelse til diagnosticering af erektil dysfunktion og udredning af mulige underliggende årsager, .

##### Kardiovaskulær status

Før påbegyndelse af enhver behandling for erektil dysfunktion bør patientens kardiovaskulære status gennemgås, da seksuel aktivitet er forbundet med en vis kardial risiko (se pkt. 4.3). Som følge af sine vasodilaterende egenskaber bevirker avanafil let, forbigående blodtryksfald (se pkt. 4.5), og potentiører således den hypotensive virkning af nitrater (se pkt. 4.3). Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, f.eks. aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose, kan være følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder PDE5-hæmmere.

##### Priapisme

Patienterne skal have at vide, at de straks skal søge lægehjælp, hvis de får erektion med en varighed af 4 timer eller derover (priapisme). Manglende øjeblikkelig behandling af priapisme medfører risiko for beskadigelse af penis og varigt nedsat potens. Der bør udvises forsigtighed, når avanafil anvendes ved anatomisk penisdeformitet (såsom vinkeldannelse, corpus cavernosum-fibrose eller Peyronies sygdom) eller ved sygdomme, der disponerer for priapisme (såsom seglcelleanæmi, multipelt myelom og leukæmi).

##### Synsforstyrrelser

I forbindelse med andre PDE5-hæmmere er indberettet synsdefekter og ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION). Patienterne skal informeres om, at de ved pludselig påvirkning af synet skal ophøre med at tage Spedra og straks søge læge (se pkt. 4.3).

##### Effekt på blødning

*In vitro*-undersøgelser med humane trombocytter viser, at PDE5-hæmmere ikke i sig selv påvirker trombocyttaggregationen, men at de ved superterapeutiske koncentrationer potenserer den antiaggregatoriske virkning af nitrogenoxid-donoren natriumnitroprussid. Hos mennesker synes PDE5-hæmmere ikke at påvirke blødningstiden, hvad enten de anvendes alene eller i kombination med acetylsalicylsyre.

Der er ingen sikkerhedsoplysninger om administration af avanafil til patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt ulcus pepticum. Hos sådanne patienter bør avanafil derfor kun anvendes efter foregående nøje vurdering af benefit/risk-forholdet.

##### Pludseligt større eller mindre høretab

Patienterne skal have at vide, at de ved pludseligt opstået høretab skal holde op med at tage PDE5-hæmmere, herunder avanafil, og straks søge lægehjælp. Der er beskrevet tidsmæssig sammenhæng mellem indtagelse af PDE5-hæmmere og sådanne hændelser, der kan være ledsaget af tinnitus og svimmelhed. Det har ikke kunnet fastslås, om sådanne hændelser har direkte sammenhæng med anvendelse af PDE5-hæmmere eller med andre faktorer.

##### Samtidig brug af alfablokkere

Koadministration af alfablokkere og avanafil kan hos visse patienter medføre symptomgivende hypotension på grund af additiv vasodilaterende virkning-, (se pkt. 4.5). Man bør være opmærksom på følgende:

- Patienterne skal være i stabil behandling med en alfablokker før påbegyndelse af behandling med Spedra. Patienter, der udviser hæmodynamisk ustabilitet ved behandling med alfablokkere alene, har øget risiko for symptomgivende hypotension ved samtidig anvendelse af Spedra.

- Hvis patienten er stabil på alfablokkerbehandling, bør initiering af behandlingen med Spedra ske med den laveste dosis på 50 mg.
- Hvis patienten i forvejen får en optimeret dosis af Spedra, bør initiering af alfablokkerbehandling ske med den laveste dosis. Trinvis stigning i alfablokkerdosis kan medføre yderligere blodtryksfald under behandling med avanafil.
- Sikkerheden af koadministration af avanafil og alfablokkere kan påvirkes af andre variable, herunder intravaskulær volumendepletion og behandling med andre antihypertensiva.

#### Samtidig anvendelse af CYP3A4-hæmmere

Koadministration af avanafil er kontraindiceret sammen med potente CYP3A4-hæmmere såsom ketoconazol og ritonavir, (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.5).

#### Samtidig anvendelse af andre midler mod erektil dysfunktion

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af Spedra med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion. Patienten skal have at vide, at han ikke skal anvende Spedra i sådanne kombinationer.

#### Samtidig alkoholindtagelse

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension (se pkt. 4.5). Patienten skal have at vide, at anvendelse af avanafil sammen med alkoholindtagelse kan øge sandsynligheden for hypotension, svimmelhed og synkope. Lægen bør desuden fortælle patienten, hvad han skal gøre ved tegn på ortostatisk hypotension.

#### Ikke undersøgte populationer

Avanafil er ikke evalueret ved erektil dysfunktion efter rygmarvstraumer eller andre neurologiske lidelser eller ved svært nedsat nyre- eller leverfunktion.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Potentiale for farmakodynamiske interaktioner med avanafil

#### *Nitrater*

Avanafil øgede den hypotensive virkning af nitrater i forhold til placebo hos raske forsøgspersoner. Dette antages at skyldes den kombinerede virkning af nitrater og avanafil på nitrogenoxid-/cGMP-signalvejen. Avanafil er derfor kontraindiceret hos patienter, der får nogen form for organiske nitrat- eller nitrogenoxid-donorer (såsom amylnitrit). Hos patienter, der har fået avanafil inden for de seneste 12 timer, og hos hvem administration af nitrat anses for akut nødvendigt i en livstruende situation, er der øget risiko for et væsentligt og potentielt farligt blodtryksfald. Under sådanne omstændigheder bør nitrater kun administreres under tæt lægeligt opsyn og fornøden hæmodynamisk overvågning (se pkt. 4.3).

#### *Lægemidler der sænker det systemiske blodtryk*

Avanafil kan fremkalde systemisk blodtryksfald på grund af sine vasodilaterende egenskaber. Ved anvendelse af Spedra sammen med andre lægemidler, der nedsætter det systemiske blodtryk, kan de additive virkninger medføre symptomgivende hypotension (f.eks. svimmelhed, synkope eller synkopelignende anfald). I fase III-kliniske undersøgelser var der ikke hændelser med "hypotension", men lejlighedsvis episoder med "svimmelhed" (se pkt. 4.8). I fase III-undersøgelserne var der ét tilfælde af synkope med placebo og ét med 100 mg avanafil.

Patienter med obstruktion af fraløbet fra venstre ventrikel, (aortastenose og idiopatisk hypertrofisk subaortisk stenose) og patienter med svære forstyrrelser i den autonome kontrol af blodtrykket kan være særligt følsomme for virkningen af vasodilatorer, herunder avanafil.

#### *Alfablokkere*

Den hæmodynamiske interaktion med doxazosin og tamsulosin blev undersøgt i en to-perioders overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner. Hos patienter i stabil behandling med doxazosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige fald i stående og liggende systolisk blodtryk

efter administration af avanafil henholdsvis 2,5 og 6,0 mmHg. Efter dosering med avanafil fik i alt 7/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4).

Hos patienter i stabil behandling med tamsulosin var det placebokorrigerede gennemsnitlige maksimale fald i stående og liggende systolisk blodtryk efter dosering med avanafil henholdsvis 3,6 og 3,1 mmHg, og efter dosering med avanafil fik 5/24 personer værdier eller fald i forhold til baseline af potentiel klinisk betydning (se pkt. 4.4). Der blev ikke indberettet synkope eller andre svære bivirkninger i forbindelse med blodtryksfald hos nogen af grupperne.

#### *Antihypertensiva bortset fra alfablokkere*

Avanafils potentierende effekt på den blodtryks-sænkende virkning af udvalgte antihypertensiva (amlodipin og enalapril) blev vurderet i en klinisk undersøgelse. Undersøgelsen viste et gennemsnitlig maksimalt fald i forhold til placebo af det liggende blodtryk på 2/3 mmHg med enalapril og 1/-1 mmHg med amlodipin, ved samtidig administration af avanafil. Kun med enalapril og avanafil var der signifikant forskel i det maksimale fald fra baseline i det liggende diastolisk blodtryk, og værdien returnerede til baseline fire timer efter doseringen af avanafil. I begge kohorter fik én person blodtryksfald uden symptomer på hypotension, og dette svandt inden for 1 time efter sin indtræden. Avanafil havde ingen indvirkning på farmakokinetikken af amlodipin, men amlodipin øgede den maksimale og totale eksponering for avanafil med henholdsvis 28 % og 60 %.

#### *Alkohol*

Alkoholindtagelse sammen med avanafil kan øge potentialet for symptomgivende hypotension. I en trevejs enkelt-dosis-overkrydsningsundersøgelse hos raske forsøgspersoner var det gennemsnitlige maksimale diastoliske blodtryksfald ved administration af avanafil sammen med alkohol signifikant større end med avanafil alene (3,2 mmHg) eller med alkohol alene (5,0 mmHg) (se pkt. 4.4).

#### *Andre midler mod erektil dysfunktion*

Der er ikke foretaget undersøgelser af sikkerheden og virkningen af kombinationer af avanafil med andre PDE5-hæmmere eller med andre midler mod erektil dysfunktion (se pkt. 4.4).

#### Andre lægemidlers effekter på avanafil

Avanafil er et substrat for CYP3A4 og metaboliseres fortrinsvis af dette. Undersøgelser har vist, at eksponeringen for avanafil kan øges af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 (se pkt. 4.2).

#### *CYP3A4-hæmmere*

Ketoconazol (400 mg dagligt), der er en selektiv og højpotent hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 3 og faktor 14 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Ritonavir (600 mg to gange dagligt), der er en højpotent hæmmer af CYP3A4 og desuden hæmmer CYP2C9, øgede  $C_{max}$  og eksponering (AUC) for avanafil med henholdsvis en faktor 2 og faktor 13 efter en enkelt dosis af avanafil på 50 mg, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 9 timer. Andre potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, voriconazol, clarithromycin, nefazadon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir og telithromycin) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved brug af potente CYP3A4-hæmmere er koadministration af avanafil derfor kontraindiceret (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Erythromycin (500 mg to gange dagligt), der er en moderat hæmmer af CYP3A4, øgede  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis en faktor 2 og en faktor 3 efter en enkelt dosis på 200 mg af avanafil, og forlængede halveringstiden af avanafil til ca. 8 timer. Andre moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil) må forventes at have tilsvarende virkninger. Ved koadministration af moderate CYP3A4-hæmmere er den maksimale anbefalede dosis af avanafil derfor 100 mg, og denne dosis bør højst tages én gang for hver 48 timer (se pkt. 4.2).

Andre CYP3A4-hæmmere, herunder grapefrugtjuice, må forventes at øge eksponeringen for avanafil, skønt der ikke er udført specifikke interaktionsundersøgelser. Patienten bør rådes til at undgå grapefrugtjuice i en periode på 24 timer inden han tager avanafil.

#### *CYP3A4-substrat*

Amlodipin (5 mg dagligt) øgede  $C_{max}$  og AUC for avanafil med henholdsvis ca. 28 % og 60 % efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Denne virkning på eksponeringen anses ikke for klinisk betydningsfuld. En enkelt dosis af avanafil havde ingen indvirkning på plasmakoncentrationen af amlodipin.

Selvom der ikke er udført særlige undersøgelser af interaktionen mellem rivaroxaban og apixaban (som begge er CYP3A4-substrater), forventes der ingen interaktion.

#### *Cytokrom P450-induktorer*

Der er ikke foretaget undersøgelser af den potentielle effekt af CYP-induktorer, navnlig CYP3A4-induktorer (f.eks. bosentan, carbamazepin, efavirenz, phenobarbital og rifampin) på farmakokinetikken og virkningen af avanafil. Anvendelse en CYP-induktor sammen med avanafil frarådes, da det kan forringe virkningen af avanafil.

#### Virksomheden af avanafil på andre lægemidler

##### *Cytokrom P450-hæmning*

I *in vitro*-undersøgelser med humane levermikrosomer viste avanafil ikke nævneværdigt potentiale for lægemiddelinteraktion gennem CYP1A1/2, 2A6, 2B6 eller 2E1. Desuden havde avanafils metabolitter (M4, M16 og M27) kun minimalt hæmmende virkning på CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4. Avanafil forventes derfor ikke at have nævneværdig effekt på andre lægemidler, der metaboliseres af disse enzymer.

Selvom *in vitro*-data viste potentielle interaktioner mellem avanafil og CYPs 2C19, 2C8/9, 2D6 og 3A4, viste yderligere kliniske undersøgelser med omeprazol, rosiglitazon og desipramin ingen klinisk relevante interaktioner med CYPs 2C19, 2C8/9 og 2D6.

##### *Induktion af cytokrom P450*

Avanafils potentielle induktion af CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4, vurderet i primære humane hepatocytter *in vitro*, viste ingen potentiel interaktion ved klinisk relevante koncentrationer.

##### *Transportproteiner*

*In vitro*-undersøgelser viste, at avanafil har moderat potentiale for at fungere som substrat for P-gp og som hæmmer af P-gp med digoxin som substrat ved koncentrationer under den beregnede koncentration i tarmen. For andre lægemidler er avanafils potentiale for at gribe ind i den P-gp-medierede transport ukendt.

Avanafils virkning på andre transportproteiner kendes ikke.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Spedra er ikke bestemt til anvendelse hos kvinder.

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil hos gravide kvinder. Dyreforsøg viser ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

### Amning

Der foreligger ingen data om anvendelse af avanafil under amning.

### Fertilitet

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil havde ingen virkning på sædmotilitet eller -morfologi hos raske forsøgspersoner.

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen data om spermatogenesis hos raske voksne mænd og voksne mænd med let erektil dysfunktion.

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Spedra påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er beskrevet svimmelhed og synsforstyrrelser i de kliniske undersøgelser med avanafil. Patienterne skal derfor være opmærksomme på, hvordan de reagerer på avanafil, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen af avanafil er baseret på 2 144 personer, der er blevet eksponeret for avanafil under det kliniske udviklingsprogram. De hyppigst indberettede bivirkninger i de kliniske undersøgelser var hovedpine, rødme, næse- og bihulekongestion samt rygsmerter. Overordnet var uønskede hændelser og bivirkninger ved behandling med avanafil hyppigere ved legemsmasseindeks (BMI) <25 (normalt BMI).

I den langvarige kliniske undersøgelse aftog den procentdel af patienterne, der fik bivirkninger, med eksponeringens varighed.

##### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel angiver de observerede bivirkninger i de placebokontrollerede kliniske undersøgelser, inddelt efter hyppighed i henhold til MedDRA: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke beregnes af foreliggende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed.

<b>Bivirkning (MedDra-betegnelse)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			Influenza Nasofaryngitis
<b>Immunsystemet</b>			Høfeber
<b>Metabolisme og ernæring</b>			Arthritis urica
<b>Psykiske lidelser</b>			Søvnløshed Præmatur ejakulation Upassende affekt
<b>Nervesystemet</b>	Hovedpine	Svimmelhed Somnolens Sinushovedpine	Psykomotorisk hyperaktivitet
<b>Øjne</b>		Sløret syn	
<b>Hjerte</b>		Palpitationer	Angina pectoris Takykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Rødmen	Hedeture	Hypertension
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Nasal kongestion	Sinuskongestion Anstrengelsesdyspnø	Rhinoré Øvre luftvejskongestion
<b>Mave-tarmkanalen</b>		Dyspepsi Kvalme Opkastning Gastrointestinale	Mundtørhed Gastritis Smerter i nedre abdomen



<b>Bivirkning (MedDra-betegnels)</b>			
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Sjælden</b>
		ubehag	Diarré
<b>Hud og subkutane væv</b>			Udslæt
<b>Muskuloskeletale system og bindevæv</b>		Rygsmerte Muskelstivhed	Flankesmerter Myalgi Muskelspasmer
<b>Nyrer og urinveje</b>			Pollakisuri
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Penislidelser Spontan erektion Genital pruritus
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>		Træthed	Asteni Brystsmerter Influenzalignende sygdom Perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>		Stigning i leverenzym EKG-forandringer Stigning i hjertefrekvens	Blodtryksforøgelse Blod i urinen Hjertemislyd Prostata-specifikt antigen forhøjet Vægtforøgelse Blodbilirubin forhøjet Blodkreatinin forhøjet Forhøjet legemstemperatur

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger, der er iagttaget med andre PDE5-hæmmere

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet et lille antal tilfælde af ikke-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) og pludseligt høretab i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser (se pkt. 4.4).

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af priapisme i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser. For avanafil blev der ikke indberettet sådanne tilfælde under de kliniske undersøgelser.

For andre PDE5-hæmmere er der indberettet nogle få tilfælde af hæmaturi, hæmatospermi og blødning fra penis i undersøgelser efter markedsføring og kliniske undersøgelser.

Med andre PDE5-hæmmere er efter markedsføring beskrevet hypotension, og i de kliniske undersøgelser med avanafil er beskrevet svimmelhed, et symptom, der ofte forårsages af nedsat blodtryk (se pkt. 4.5).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det giver mulighed for løbende overvågning af lægemidlets benefit/risk-forhold. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Til raske forsøgspersoner er givet enkelt-doser af avanafil på op til 800 mg, og til patienter er givet gentagne daglige doser op til 300 mg. Bivirkningerne var de samme som ved lavere doser, men med øget hyppighed og sværhed.

Overdosering behandles med sædvanlig støttende behandling efter behov. Dialyse forventes ikke at fremskynde clearance af avanafil, som har høj binding til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **Endnu ikke tildelt**. ATC-kode: **Endnu ikke tildelt**.

#### Virkningsmekanisme

Avanafil er en højpotent selektiv, reversibel hæmmer af cyklisk guanosinmonofosfat- (cGMP-) specifik fosfodiesterase type 5. Ved seksuel stimulation udløses lokal frigivelse af nitrogenmonoxid, og den af avanafil bevirkede hæmning af PDE5 øger koncentrationen af cGMP i corpus cavernosum i penis. Dette medfører afslapning af glatmuskulaturen og blodtilførsel til penismuskulaturen, og dermed en erektion. Avanafil har ingen virkning i fravær af seksuel stimulation.

#### Farmakodynamiske virkninger

*In vitro*-undersøgelser har vist, at avanafil er højselektivt for PDE5. Det har mere potent virkning på PDE5 end på andre kendte fosfodiesteraser (> 100 gange mere end på PDE6, > 1 000 gange mere end på PDE4, PDE8 og PDE10, > 5 000 gange PDE2 og PDE7, > 10 000 gange mere end på PDE1, PDE3, PDE9 og PDE11). avanafils virkning er > 100 gange mere potent på PDE5 end på PDE6, som medvirker ved fototransduktionen i retina. Den ca. 20 000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, et enzym, der findes i hjerte og blodkar, er vigtig, da PDE3 medvirker ved reguleringen af hjertets kontraktilitet.

I en pletysmografisk undersøgelse af penis (RigiScan), frembragte avanafil, 200 mg, hos nogle mænd så tidligt som 20 minutter efter dosering en erektion, der blev anset for tilstrækkelig til penetration (60 % stivhed i henhold til RigiScan), og den samlede respons for avanafil hos disse personer var statistisk signifikant i forhold til placebo i tidsintervallet 20-40 minutter.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I de kliniske undersøgelser registreredes avanafils virkning på evnen til at opnå og opretholde tilfredsstillende erektion til seksuel aktivitet hos mænd med erektil dysfunktion (ED). Avanafil blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede parallelgruppeundersøgelser af indtil 3 måneders varighed hos den generelle ED-population, hos patienter med type 1- eller type 2-diabetes og hos patienter med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi. I alt fik 1 168 patienter avanafil efter behov i doser på 50 mg, 100 mg og 200 mg. Patienterne blev instrueret om at tage en dosis af forsøgslægemidlet ca. 30 minutter før påbegyndelse af seksuel aktivitet.

Derudover indgik en undergruppe på 493 patienter i en åben forlængelsesfase, hvor de fik avanafil i mindst seks måneder, og 153 patienter, der fik avanafil i mindst 12 måneder. Patienterne fik initialt avanafil, 100 mg, og kunne på ethvert tidspunkt under undersøgelsen anmode om at få deres dosis af avanafil sat op til 200 mg eller sat ned til 50 mg, afhængigt af deres individuelle respons på behandlingen.

Samtlige undersøgelser viste statistisk signifikant bedring i alle de primære mål for virkning ved alle tre doser af avanafil i forhold til placebo. Disse forskelle blev opretholdt ved langvarig behandling.

I den generelle ED-population var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 47 %, 58 % og 59 % for grupperne på henholdsvis 50 mg, 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 28 % for placebo.

Hos mænd med type 1- og type 2-diabetes var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 34 % og 40 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, mod ca. 21 % for placebo.

Hos mænd med ED efter bilateralt nervebevarende radikal prostatektomi var den gennemsnitlige andel af forsøg, der endte med gennemført samleje, ca. 23 % og 26 % for grupperne på henholdsvis 100 mg og 200 mg avanafil, sammenlignet med ca. 9 % for placebo.

I alle hovedundersøgelserne med avanafil var der signifikant højere andel af gennemførte samlejeforsøg med alle doser af avanafil end med placebo ved alle de undersøgte tidsintervaller efter dosering.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Spedra i alle undergrupper af den pædiatriske population ved erektil dysfunktion (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse)..

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Avanafil absorberes hurtigt efter oral administration med en median  $T_{max}$  på 30-45 minutter. Dets farmakokinetik er lineær i det anbefalede dosisområde. Det udskilles overvejende ved metabolisering i leveren (hovedsagelig af CYP3A4). Samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol og ritonavir) er forbundet med øget plasmaeksposering for avanafil (se pkt. 4.5). Avanafil har en terminal halveringstid på ca. 6-17 timer.

### Absorption

Avanafil absorberes hurtigt. Den maksimale plasmakoncentration nås 0,5-0,75 timer efter fastende oral indgift. Når avanafil indtages sammen med et måltid med højt fedtindhold, nedsættes absorptionen med en gennemsnitlig forsinkelse af  $T_{max}$  på 1,25 timer og en gennemsnitlig reduktion i  $C_{max}$  på 39 % (200 mg). Der er ingen virkning på eksponeringsgraden (AUC). De små ændringer i  $C_{max}$  for avanafil anses for at være af minimal klinisk betydning.

### Fordeling

Avanafil er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner. Proteinbindingen er uafhængig af den totale koncentration af aktivt stof, alder og nyre- og leverfunktion.

Der fandtes ingen akkumulering af avanafil i plasma ved dosering med 200 mg to gange dagligt i 7 dage.

På grundlag af målinger af avanafil i sæd hos raske forsøgspersoner 45-90 minutter efter dosering forventes mindre end 0,0002 % af den administrerede dosis at genfindes i sæden hos patienterne.

### Biotransformation

Avanafil udskilles overvejende ved metabolisering af hepatiske mikrosomale isoenzymer, hovedsagelig CYP3A4 og i mindre grad CYP2C9. Plasmakoncentrationerne af de vigtigste metabolitter i kredsløbet, M4 og M16, er henholdsvis ca. 23 % og 29 % af moderstoffets. M4-metabolitten udviser en selektivitet for fosfodiesterase svarende til avanafil og en hæmmende virkning på PDE5 *in vitro* svarende til 18 % af avanafil. M4 tegner sig dermed for ca. 4 % af den totale farmakologiske aktivitet. M16-metabolitten var inaktiv over for PDE5.

### Udskillelse

Avanafil metaboliseres vidtgående hos mennesker. Efter oral administration udskilles avanafil som metabolitter hovedsagelig i fæces (ca. 63 % af den administrerede orale dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 21 % af den administrerede orale dosis).

### Andre særlige populationer

#### *Ældre mænd*

Hos ældre patienter (65 år og derover) var eksponeringen den samme som hos yngre patienter (18-45 år). For personer over 70 år foreligger dog kun begrænsede data.

#### *Nyrefunktionsnedsættelse*

Der var ikke afvigende farmakokinetik hos personer med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min) efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg. Der findes ikke data for patienter med svært nedsat nyrefunktion eller dialysepatienter med nyresygdom i terminalstadiet.

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos personer med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) medførte en enkelt dosis af avanafil på 200 mg samme eksponering som hos personer med normal leverfunktion.

Fire timer efter en enkelt dosis af avanafil på 200 mg var eksponeringen lavere hos personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) end hos personer med normal leverfunktion. Maksimalkoncentrationen og eksponeringen var den samme som hos personer med normal leverfunktion, der fik en effektiv dosis avanafil på 100 mg.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De ikke-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra sædvanlige undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

I en undersøgelse af fertilitet og tidlig embryonal udvikling hos rotter sås nedsat fertilitet og sædmotilitet, ændret østruscyklus og øget procentdel abnorme spermier ved 1 000 mg/kg/dag, en dosis, der desuden var toksisk for de behandlede forældredyr af han- og hunkøn. Der fandtes ingen virkning på parametre vedrørende fertilitet eller sæd ved doser op til 300 mg/kg/dag (baseret på AUC af ubundet stof svarer dette hos hanrotter til 9 gange den humane eksponering ved en dosis på 200 mg). Der var ingen behandlingsrelaterede testikulære fund hos mus eller rotter ved doser op til 600 eller 1 000 mg/kg dagligt i to år, og ingen testikulære fund hos hunde, der blev behandlet med avanafil i 9 måneder med en eksponering svarende til 110 gange den humane eksponering ved den anbefalede maksimale dosis til mennesker (MHRD).

Hos drægtige rotter iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 300 mg/kg/dag (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$  hos en person på 60 kg). Ved en maternelt toksisk dosis på 1 000 mg/kg/dag (ca. 49 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ) sås nedsat fostervægt uden tegn på teratogenicitet. Hos drægtige kaniner iagttoges ingen tegn på teratogenicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet ved doser op til 240 mg/kg/dag (ca. 23 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ). I kaninundersøgelsen iagttoges maternel toksicitet ved 240 mg/kg/dag.

I en præ- og postnatal udviklingsundersøgelse hos rotter udviste ungerne persisterende nedsat kropsvægt ved 300 mg/kg/dag og derover (ca. 15 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ) og forsinket kønsmodning ved 600 mg/kg/dag (ca. 29 gange MRHD i  $\text{mg/m}^2$ ).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol  
Fumarsyre  
Hydroxypropylcellulose  
Lavsstuderet hydroxypropylcellulose  
Calciumcarbonat  
Magnesiumstearat  
Jernoxid, gul (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger af PVC/PCTFE/aluminium i karton med 4, 8 og 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Nederlandene

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/841/001-010

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG VIRKNINGSFULD  
ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

T D Packaging Ltd  
Groundwell Industrial Estate, Unit 6  
Stephenson Road  
Swindon, Wiltshire  
SN25 5AX  
Storbritannien

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Receptpligtigt lægemiddel.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender den første PSUR for dette lægemiddel inden for seks måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med de krav i listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c (7) i direktiv 2001/83/EC og offentliggjort på den europæiske webportal om lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører de lægemiddelovervågningsaktiviteter og -tiltag, der er fastsat i den vedtagne risikostyringsplan, som fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, samt alle efterfølgende vedtagne ajourføringer af risikostyringsplanen.

Der skal indsendes en opdateret RMP:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- ved enhver ændring af risikostyringssystemet, navnlig som resultat af, at der tilgås nye oplysninger, som kan medføre væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis datoen for indsendelsen af en PSUR falder sammen med datoen for opdateringen af en risikostyringsplan, kan de indsendes samlet.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 50 mg  
avanafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg avanafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

4 tabletter  
8 tabletter  
12 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam,  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Spedra 50 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTER ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 50 mg  
avanafil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 100 mg  
avanafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 100 mg avanafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 tabletter  
4 tabletter  
8 tabletter  
12 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam,  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Spedra 100 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTER ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 100 mg  
avanafil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 200 mg  
avanafil

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 200 mg avanafil.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

4 tabletter  
8 tabletter  
12 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam,  
Nederlandene

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Spedra 200 mg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTER ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Spedra, tabletter, 200 mg  
avanafil

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

VIVUS BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Spedra, tabletter, 50 mg

avanafil

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dette giver mulighed for hurtig konstatering af nye sikkerhedsmæssige oplysninger. Du kan medvirke ved at indberette om eventuelle bivirkninger, som du får. Sidst i afsnit 4 er det beskrevet, hvordan du kan indberette bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra
3. Sådan skal du tage Spedra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Spedra indeholder det aktive stof avanafil. Det er et lægemiddel af gruppen fosfodiesterase type 5-hæmmere (PDE5-hæmmere).

Spedra er bestemt til behandling af voksne mænd, der lider af rejsningsproblemer (også kaldet impotens), dvs. manglende evne til at få eller opretholde tilstrækkelig rejsning, til seksuel aktivitet.

Spedras virkning består i, at det virker afslappende på blodkarrene i penis. Dette øger blodtilførslen til penis og medvirker til, at den holder sig hård og rejst, når du er seksuelt ophidset. Spedra helbreder ikke din lidelse.

Det er vigtigt at være klar over, at Spedra kun virker, når man bliver stimuleret seksuelt. Du og din partner har stadig brug for forspil for at blive klar til sex – ligesom hvis du ikke havde taget noget lægemiddel.

Spedra vil ikke hjælpe dig, hvis du ikke har rejsningsproblemer. Spedra er ikke beregnet til kvinder.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra

##### Tag ikke Spedra:

- hvis du er allergisk over for avanafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i afsnit 6)
- hvis du tager nitratlægemidler mod bryst smerter (angina), såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra kan forstærke virkningen af sådanne lægemidler og medføre stærkt blodtryksfald
- hvis du får lægemidler mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir

- hvis du får lægemidler mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol, eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin
- hvis du har et alvorligt hjerteproblem
- hvis du har haft et slagtilfælde eller hjerteanfald inden for de seneste 6 måneder
- hvis du har uregelmæssig hjerterytme (arytmi), eller hvis der i familien er hjerteproblemer, der ses på et elektrokardiogram (EKG)
- hvis du har for lavt blodtryk eller for højt blodtryk, der ikke er reguleret ved behandling
- hvis du har bryst smerter (angina), eller hvis du får bryst smerter under samleje.
- hvis du har et alvorligt problem med leveren eller nyrerne
- hvis du nogensinde har haft synsnedsættelse på det ene øje på grund af manglende blodtilførsel til øjet (ikke-arteritisk iskæmisk opticusneuropati (NAION))
- hvis der er visse alvorlige øjenproblemer i familien såsom nethindebetændelse med pigmentaflejring (retinitis pigmentosa).

Tag ikke Spedra, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Spedra.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Spedra:

- hvis du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for dig at have samleje.
- hvis du lider af priapisme, dvs. rejsning, der varer ved i mere end 4 timer. Dette kan ske for mænd med sygdomme som seglcellesygdom, multipelt myelom eller leukæmi
- hvis du har en fysisk lidelse, der ændrer formen på din penis, såsom vinkeldannelse, Peyronies sygdom eller fibrose (forhærdning) af svulmelegemet
- hvis du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt mavesår.

Hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### Syns- eller høreforstyrrelser

Nogle mænd, der har taget lægemidler som Spedra, har fået problemer med synet og hørelsen – se nærmere under “alvorlige bivirkninger” i afsnit 4. Det vides ikke, om problemerne hænger direkte sammen med Spedra, med eventuelle andre sygdomme eller med en kombination af flere faktorer.

### **Børn og unge**

Spedra bør ikke anvendes af børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Spedra**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Grunden er, at Spedra kan ændre virkningen af visse andre lægemidler. Andre lægemidler kan desuden ændre virkningen af Spedra.

Især skal du sige det til lægen og ikke tage Spedra, hvis du får nitratlægemidler mod bryst smerter (angina) såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra forstærker virkningen af sådanne lægemidler og medfører svært blodtryksfald. Du må heller ikke tage Spedra, hvis du får medicin mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller hvis du får medicin mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin (se i begyndelsen af afsnit 2 under “Tag ikke Spedra”).

Sig det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- såkaldte ”alfablokkere” – anvendes mod prostataproblemer eller til at sænke for højt blodtryk
- lægemidler mod uregelmæssig hjerterytme (arytmi) såsom kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol
- antibiotika mod infektioner såsom erythromycin,

- phenobarbital eller primidon – mod epilepsi
- carbamazepin – mod epilepsi, til stabilisering af sindsstemning eller mod visse typer smerter.
- andre lægemidler, der kan mindske nedbrydningen af Spedra i kroppen (moderate CYP3A4-hæmmere), herunder amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil)

Brug ikke Spedra sammen med anden medicin mod rejsningsproblemer såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Fertilitet**

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på sædcellernes bevægelighed eller struktur.

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen oplysninger om udviklingen af sædceller hos raske voksne mænd og voksne mænd med let rejsningsbesvær.

### **Brug af Spedra sammen med drikkevarer og alkohol**

Grapefrugtjuice bør undgås i 24 timer før indtagelse af Spedra, da det kan øge eksponeringen for lægemidlet.

Alkoholindtagelse sammen med Spedra kan give hurtig puls og sænke blodtrykket. Dette kan gøre dig svimmel (især når du står op) og give hovedpine eller hjertebanken (palpitationer).

Alkoholindtagelse kan desuden nedsætte din evne til at få rejsning.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Spedra kan gøre dig svimmel eller give synsforstyrrelser. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Spedra**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den normale dosis er én 100 mg tablet efter behov. Tag ikke mere end én tablet om dagen.

- Sig det til lægen, hvis du mener Spedra virker for kraftigt eller for svagt. Lægen vil muligvis foreslå en ændret dosis af dette lægemiddel.
- Dosisændring kan desuden være nødvendig, hvis Spedra bruges sammen med visse andre lægemidler. Hvis du får lægemidler, der er moderate CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir eller verapamil, bør du nøjes med 100 mg Spedra, og der skal gå mindst 48 timer mellem hver dosis.

Du bør tage Spedra ca. 30 minutter før samleje.

- Husk, at Spedra kun hjælper dig med at få erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret.

Du kan tage Spedra i forbindelse med et måltid, men i så fald kan det være længere om at virke.

### **Hvis du har taget for mange Spedra tabletter**

Hvis du har fået for meget Spedra, skal du straks sige til lægen. Du kan få flere og værre bivirkninger end normalt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af Spedra.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

**Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for øjeblikkelig lægehjælp:**

- en rejsning, der ikke vil gå væk (priapisme). Hvis du får en rejsning, der varer længere end 4 timer, skal den behandles snarest muligt, ellers kan din penis blive varigt beskadiget (med bl.a. manglende evne til at få rejsning)
- sløret syn
- pludseligt større eller mindre tab af syn på et eller begge øjne
- pludseligt større eller mindre høretab (undertiden med svimmelhed eller ringen for ørerne).

Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

### Andre bivirkninger er:

#### **Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):**

- hovedpine
- rødmen
- tilstoppet næse

#### **Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede)**

- svimmelhed
- søvnighed eller stærk træthed
- tilstoppede bihuler
- rygsmerter
- hedeture
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse
- forandringer på elektrokardiogrammet (EKG)
- øget hjerterytme
- hjertebanken (palpitationer)
- fordøjelsesbesvær, kvalme eller opkastning
- sløret syn
- forhøjede leverenzymmer

#### **Sjældent (forekommer hos indtil 1 ud af 1 000 behandlede):**

- influenza
- influenzalignende sygdom
- tilstoppet eller løbende næse
- høfeber
- tilstoppet næse og tilstoppede bihuler eller øvre luftveje
- urinsyreigt (podagra)
- søvnproblemer (insomni)
- for tidlig sædafgang (præmatur ejakulation)
- følelse af at have det mærkeligt
- vanskelighed ved at holde sig i ro
- brystmerter
- alvorlige brystmerter
- hurtig hjerterytme
- for højt blodtryk
- mundtørhed

- mavesmerter eller halsbrand
- smerter eller ubehag i den nederste del af maven
- diarré
- udslæt
- smerter i lænden eller nederst i flanken
- muskelømhed eller -smerter
- muskeltrækninger
- hyppig vandladning
- penislidelse
- spontan rejsning uden seksuel stimulation
- kløe omkring kønsdelene
- vedvarende svaghed eller træthed
- hævede fødder eller ankler
- blodtryksstigning
- lyserød eller rød urin, blod i urinen
- mislyd fra hjertet
- unormale værdier af prostataprøven "PSA"
- unormalt indhold i blodet af bilirubin, et stof, der dannes ved nedbrydning af de røde blodlegemer
- unormal blodprøve for kreatinin, et stof, der udskilles i urinen og er et mål for nyrefunktionen
- vægtforøgelse
- feber

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar Spedra utilgængeligt for børn.

Brug ikke Spedra efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav til opbevaringsforholdene for dette lægemiddel.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Spedra indeholder:**

- Det aktive stof er avanafil. Hver tablet indeholder 50 mg avanafil.
- De andre indholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, calciumcarbonat, magnesiumstearat og gul jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Spedra er en gullig, oval tablet præget med "50" på den ene side. Tabletterne leveres i blisterpakninger med 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**



Indehaver af markedsføringstilladelsen: VIVUS BV, Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Nederlandene.

Fremstiller: TD Packaging, Unit 6, Stephenson Road, Groundwell Industrial Estate, Swindon, Storbritannien.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Spedra, tabletter, 100 mg

avanafil

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dette giver mulighed for hurtig konstatering af nye sikkerhedsmæssige oplysninger. Du kan medvirke ved at indberette om eventuelle bivirkninger, som du får. Sidst i afsnit 4 er det beskrevet, hvordan du kan indberette bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra
3. Sådan skal du tage Spedra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Spedra indeholder det aktive stof avanafil. Det er et lægemiddel af gruppen fosfodiesterase type 5-hæmmere (PDE5-hæmmere).

Spedra er bestemt til behandling af voksne mænd, der lider af rejsningsproblemer (også kaldet impotens), dvs. manglende evne til at få eller opretholde tilstrækkelig rejsning, til seksuel aktivitet.

Spedras virkning består i, at det virker afslappende på blodkarrene i penis. Dette øger blodtilførslen til penis og medvirker til, at den holder sig hård og rejst, når du er seksuelt ophidset. Spedra helbreder ikke din lidelse.

Det er vigtigt at være klar over, at Spedra kun virker, når man bliver stimuleret seksuelt. Du og din partner har stadig brug for forspil for at blive klar til sex – ligesom hvis du ikke havde taget noget lægemiddel.

Spedra vil ikke hjælpe dig, hvis du ikke har rejsningsproblemer. Spedra er ikke beregnet til kvinder.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra

##### Tag ikke Spedra:

- hvis du er allergisk over for avanafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i afsnit 6)
- hvis du tager nitratlægemidler mod bryst smerter (angina), såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra kan forstærke virkningen af sådanne lægemidler og medføre stærkt blodtryksfald
- hvis du får lægemidler mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir

- hvis du får lægemidler mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol, eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin
- hvis du har et alvorligt hjerteproblem
- hvis du har haft et slagtilfælde eller hjerteanfald inden for de seneste 6 måneder
- hvis du har uregelmæssig hjerterytme (arytmi), eller hvis der i familien er hjerteproblemer, der ses på et elektrokardiogram (EKG)
- hvis du har for lavt blodtryk eller for højt blodtryk, der ikke er reguleret ved behandling
- hvis du har brystmerter (angina), eller hvis du får brystmerter under samleje.
- hvis du har et alvorligt problem med leveren eller nyrerne
- hvis du nogensinde har haft synsnedsættelse på det ene øje på grund af manglende blodtilførsel til øjet (ikke-arteritisk iskæmisk opticusneuropati (NAION))
- hvis der er visse alvorlige øjenproblemer i familien såsom nethindebetændelse med pigmentaflejring (retinitis pigmentosa).

Tag ikke Spedra, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Spedra.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Spedra:

- hvis du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for dig at have samleje.
- hvis du lider af priapisme, dvs. rejsning, der varer ved i mere end 4 timer. Dette kan ske for mænd med sygdomme som seglcellesygdom, multipelt myelom eller leukæmi
- hvis du har en fysisk lidelse, der ændrer formen på din penis, såsom vinkeldannelse, Peyronies sygdom eller fibrose (forhærdning) af svulmelegemet
- hvis du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt mavesår.

Hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### Syns- eller høreforstyrrelser

Nogle mænd, der har taget lægemidler som Spedra, har fået problemer med synet og hørelsen – se nærmere under “alvorlige bivirkninger” i afsnit 4. Det vides ikke, om problemerne hænger direkte sammen med Spedra, med eventuelle andre sygdomme eller med en kombination af flere faktorer.

### **Børn og unge**

Spedra bør ikke anvendes af børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Spedra**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Grunden er, at Spedra kan ændre virkningen af visse andre lægemidler. Andre lægemidler kan desuden ændre virkningen af Spedra.

Især skal du sige det til lægen og ikke tage Spedra, hvis du får nitratlægemidler mod brystmerter (angina) såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra forstærker virkningen af sådanne lægemidler og medfører svært blodtryksfald. Du må heller ikke tage Spedra, hvis du får medicin mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller hvis du får medicin mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin (se i begyndelsen af afsnit 2 under “Tag ikke Spedra”).

Sig det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- såkaldte ”alfablokkere” – anvendes mod prostataproblemer eller til at sænke for højt blodtryk
- lægemidler mod uregelmæssig hjerterytme (arytmi) såsom kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol
- antibiotika mod infektioner såsom erythromycin,

- phenobarbital eller primidon – mod epilepsi
- carbamazepin – mod epilepsi, til stabilisering af sindsstemning eller mod visse typer smerter.
- andre lægemidler, der kan mindske nedbrydningen af Spedra i kroppen (moderate CYP3A4-hæmmere), herunder amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil)

Brug ikke Spedra sammen med anden medicin mod rejsningsproblemer såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Fertilitet**

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på sædcellernes bevægelighed eller struktur.

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen oplysninger om udviklingen af sædceller hos raske voksne mænd og voksne mænd med let rejsningsbesvær.

### **Brug af Spedra sammen med drikkevarer og alkohol**

Grapefrugtjuice bør undgås i 24 timer før indtagelse af Spedra, da det kan øge eksponeringen for lægemidlet.

Alkoholindtagelse sammen med Spedra kan give hurtig puls og sænke blodtrykket. Dette kan gøre dig svimmel (især når du står op) og give hovedpine eller hjertebanken (palpitationer).

Alkoholindtagelse kan desuden nedsætte din evne til at få rejsning.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Spedra kan gøre dig svimmel eller give synsforstyrrelser. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Spedra**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den normale dosis er én 100 mg tablet efter behov. Tag ikke mere end én tablet om dagen.

- Sig det til lægen, hvis du mener Spedra virker for kraftigt eller for svagt. Lægen vil muligvis foreslå en ændret dosis af dette lægemiddel.
- Dosisændring kan desuden være nødvendig, hvis Spedra bruges sammen med visse andre lægemidler. Hvis du får lægemidler, der er moderate CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir eller verapamil, bør du nøjes med 100 mg Spedra, og der skal gå mindst 48 timer mellem hver dosis.

Du bør tage Spedra ca. 30 minutter før samleje.

- Husk, at Spedra kun hjælper dig med at få erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret.

Du kan tage Spedra i forbindelse med et måltid, men i så fald kan det være længere om at virke.

### **Hvis du har taget for mange Spedra tabletter**

Hvis du har fået for meget Spedra, skal du straks sige til lægen. Du kan få flere og værre bivirkninger end normalt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af Spedra.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

**Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for øjeblikkelig lægehjælp:**

- en rejsning, der ikke vil gå væk (priapisme). Hvis du får en rejsning, der varer længere end 4 timer, skal den behandles snarest muligt, ellers kan din penis blive varigt beskadiget (med bl.a. manglende evne til at få rejsning)
- sløret syn
- pludseligt større eller mindre tab af syn på et eller begge øjne
- pludseligt større eller mindre høretab (undertiden med svimmelhed eller ringen for ørerne).

Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

### Andre bivirkninger er:

#### **Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):**

- hovedpine
- rødmen
- tilstoppet næse

#### **Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede)**

- svimmelhed
- søvnighed eller stærk træthed
- tilstoppede bihuler
- rygsmerter
- hedeture
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse
- forandringer på elektrokardiogrammet (EKG)
- øget hjerterytme
- hjertebanken (palpitationer)
- fordøjelsesbesvær, kvalme eller opkastning
- sløret syn
- forhøjede leverenzymmer

#### **Sjældent (forekommer hos indtil 1 ud af 1 000 behandlede):**

- influenza
- influenzalignende sygdom
- tilstoppet eller løbende næse
- høfeber
- tilstoppet næse og tilstoppede bihuler eller øvre luftveje
- urinsyreigt (podagra)
- søvnproblemer (insomni)
- for tidlig sædafgang (præmatur ejakulation)
- følelse af at have det mærkeligt
- vanskelighed ved at holde sig i ro
- brystmerter
- alvorlige brystmerter
- hurtig hjerterytme
- for højt blodtryk
- mundtørhed

- mavesmerter eller halsbrand
- smerter eller ubehag i den nederste del af maven
- diarré
- udslæt
- smerter i lænden eller nederst i flanken
- muskelømhed eller -smerter
- muskeltrækninger
- hyppig vandladning
- penislidelse
- spontan rejsning uden seksuel stimulation
- kløe omkring kønsdelene
- vedvarende svaghed eller træthed
- hævede fødder eller ankler
- blodtryksstigning
- lyserød eller rød urin, blod i urinen
- mislyd fra hjertet
- unormale værdier af prostataprøven "PSA"
- unormalt indhold i blodet af bilirubin, et stof, der dannes ved nedbrydning af de røde blodlegemer
- unormal blodprøve for kreatinin, et stof, der udskilles i urinen og er et mål for nyrefunktionen
- vægtforøgelse
- feber

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar Spedra utilgængeligt for børn.

Brug ikke Spedra efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav til opbevaringsforholdene for dette lægemiddel.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Spedra indeholder:**

- Det aktive stof er avanafil. Hver tablet indeholder 100 mg avanafil.
- De andre indholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, calciumcarbonat, magnesiumstearat og gul jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Spedra er en gullig, oval tablet præget med "100" på den ene side. Tabletterne leveres i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen: VIVUS BV, Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Nederlandene.

Fremstiller: TD Packaging, Unit 6, Stephenson Road, Groundwell Industrial Estate, Swindon, Storbritannien.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Spedra, tabletter, 200 mg

avanafil

▼ Dette lægemiddel er under supplerende overvågning. Dette giver mulighed for hurtig konstatering af nye sikkerhedsmæssige oplysninger. Du kan medvirke ved at indberette om eventuelle bivirkninger, som du får. Sidst i afsnit 4 er det beskrevet, hvordan du kan indberette bivirkninger.

#### **Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra
3. Sådan skal du tage Spedra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Spedra indeholder det aktive stof avanafil. Det er et lægemiddel af gruppen fosfodiesterase type 5-hæmmere (PDE5-hæmmere).

Spedra er bestemt til behandling af voksne mænd, der lider af rejsningsproblemer (også kaldet impotens), dvs. manglende evne til at få eller opretholde tilstrækkelig rejsning, til seksuel aktivitet.

Spedras virkning består i, at det virker afslappende på blodkarrene i penis. Dette øger blodtilførslen til penis og medvirker til, at den holder sig hård og rejst, når du er seksuelt ophidset. Spedra helbreder ikke din lidelse.

Det er vigtigt at være klar over, at Spedra kun virker, når man bliver stimuleret seksuelt. Du og din partner har stadig brug for forspil for at blive klar til sex – ligesom hvis du ikke havde taget noget lægemiddel.

Spedra vil ikke hjælpe dig, hvis du ikke har rejsningsproblemer. Spedra er ikke beregnet til kvinder.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Spedra**

##### **Tag ikke Spedra:**

- hvis du er allergisk over for avanafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i <X> (angivet i afsnit 6)
- hvis du tager nitratlægemidler mod bryst smerter (angina), såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra kan forstærke virkningen af sådanne lægemidler og medføre stærkt blodtryksfald
- hvis du får lægemidler mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir



- hvis du får lægemidler mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol, eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin
- hvis du har et alvorligt hjerteproblem
- hvis du har haft et slagtilfælde eller hjerteanfald inden for de seneste 6 måneder
- hvis du har uregelmæssig hjerterytme (arytmi), eller hvis der i familien er hjerteproblemer, der ses på et elektrokardiogram (EKG)
- hvis du har for lavt blodtryk eller for højt blodtryk, der ikke er reguleret ved behandling
- hvis du har brystmerter (angina), eller hvis du får brystmerter under samleje.
- hvis du har et alvorligt problem med leveren eller nyrerne
- hvis du nogensinde har haft synsnedsættelse på det ene øje på grund af manglende blodtilførsel til øjet (ikke-arteritisk iskæmisk opticusneuropati (NAION))
- hvis der er visse alvorlige øjenproblemer i familien såsom nethindebetændelse med pigmentaflejring (retinitis pigmentosa).

Tag ikke Spedra, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Spedra.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Spedra:

- hvis du har hjerteproblemer. Det kan være risikabelt for dig at have samleje.
- hvis du lider af priapisme, dvs. rejsning, der varer ved i mere end 4 timer. Dette kan ske for mænd med sygdomme som seglcellesygdom, multipelt myelom eller leukæmi
- hvis du har en fysisk lidelse, der ændrer formen på din penis, såsom vinkeldannelse, Peyronies sygdom eller fibrose (forhærdning) af svulmelegemet
- hvis du har en blødningsforstyrrelse eller aktivt mavesår.

Hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

#### Syns- eller høreforstyrrelser

Nogle mænd, der har taget lægemidler som Spedra, har fået problemer med synet og hørelsen – se nærmere under “alvorlige bivirkninger” i afsnit 4. Det vides ikke, om problemerne hænger direkte sammen med Spedra, med eventuelle andre sygdomme eller med en kombination af flere faktorer.

### **Børn og unge**

Spedra bør ikke anvendes af børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Spedra**

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det. Grunden er, at Spedra kan ændre virkningen af visse andre lægemidler. Andre lægemidler kan desuden ændre virkningen af Spedra.

Især skal du sige det til lægen og ikke tage Spedra, hvis du får nitratlægemidler mod brystmerter (angina) såsom amylnitrit eller glyceryltrinitrat. Spedra forstærker virkningen af sådanne lægemidler og medfører svært blodtryksfald. Du må heller ikke tage Spedra, hvis du får medicin mod hiv eller aids såsom ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir eller atazanavir, eller hvis du får medicin mod svampeinfektioner såsom ketoconazol, itraconazol eller voriconazol eller visse antibiotika mod bakterielle infektioner såsom clarithromycin eller telithromycin (se i begyndelsen af afsnit 2 under “Tag ikke Spedra”).

Sig det til lægen eller på apoteket, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

- såkaldte ”alfablokkere” – anvendes mod prostataproblemer eller til at sænke for højt blodtryk
- lægemidler mod uregelmæssig hjerterytme (arytmi) såsom kinidin, prokainamid, amiodaron og sotalol
- antibiotika mod infektioner såsom erythromycin,

- phenobarbital eller primidon – mod epilepsi
- carbamazepin – mod epilepsi, til stabilisering af sindsstemning eller mod visse typer smerter.
- andre lægemidler, der kan mindske nedbrydningen af Spedra i kroppen (moderate CYP3A4-hæmmere), herunder amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir og verapamil)

Brug ikke Spedra sammen med anden medicin mod rejsningsproblemer såsom sildenafil, tadalafil eller vardenafil.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du straks fortælle det til lægen eller på apoteket, før du tager Spedra. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Fertilitet**

En enkelt oral dosis på 200 mg avanafil til raske forsøgspersoner havde ingen indvirkning på sædcellernes bevægelighed eller struktur.

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen oplysninger om udviklingen af sædceller hos raske voksne mænd og voksne mænd med let rejsningsbesvær.

### **Brug af Spedra sammen med drikkevarer og alkohol**

Grapefrugtjuice bør undgås i 24 timer før indtagelse af Spedra, da det kan øge eksponeringen for lægemidlet.

Alkoholindtagelse sammen med Spedra kan give hurtig puls og sænke blodtrykket. Dette kan gøre dig svimmel (især når du står op) og give hovedpine eller hjertebanken (palpitationer).

Alkoholindtagelse kan desuden nedsætte din evne til at få rejsning.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Spedra kan gøre dig svimmel eller give synsforstyrrelser. Hvis det sker, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller arbejde med værktøj eller maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Spedra**

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den normale dosis er én 100 mg tablet efter behov. Tag ikke mere end én tablet om dagen.

- Sig det til lægen, hvis du mener Spedra virker for kraftigt eller for svagt. Lægen vil muligvis foreslå en ændret dosis af dette lægemiddel.
- Dosisændring kan desuden være nødvendig, hvis Spedra bruges sammen med visse andre lægemidler. Hvis du får lægemidler, der er moderate CYP3A4-hæmmere, såsom erythromycin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir eller verapamil, bør du nøjes med 100 mg Spedra, og der skal gå mindst 48 timer mellem hver dosis.

Du bør tage Spedra ca. 30 minutter før samleje.

- Husk, at Spedra kun hjælper dig med at få erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret.

Du kan tage Spedra i forbindelse med et måltid, men i så fald kan det være længere om at virke.

### **Hvis du har taget for mange Spedra tabletter**

Hvis du har fået for meget Spedra, skal du straks sige til lægen. Du kan få flere og værre bivirkninger end normalt.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide om brugen af Spedra.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

**Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for øjeblikkelig lægehjælp:**

- en rejsning, der ikke vil gå væk (priapisme). Hvis du får en rejsning, der varer længere end 4 timer, skal den behandles snarest muligt, ellers kan din penis blive varigt beskadiget (med bl.a. manglende evne til at få rejsning)
- sløret syn
- pludseligt større eller mindre tab af syn på et eller begge øjne
- pludseligt større eller mindre høretab (undertiden med svimmelhed eller ringen for ørerne).

Hold op med at bruge Spedra, og fortæl det straks til lægen, hvis du får en eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

### Andre bivirkninger er:

#### **Almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 10 behandlede):**

- hovedpine
- rødmen
- tilstoppet næse

#### **Ikke almindelig (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede)**

- svimmelhed
- søvnighed eller stærk træthed
- tilstoppede bihuler
- rygsmerter
- hedeture
- stakåndethed ved fysisk anstrengelse
- forandringer på elektrokardiogrammet (EKG)
- øget hjerterytme
- hjertebanken (palpitationer)
- fordøjelsesbesvær, kvalme eller opkastning
- sløret syn
- forhøjede leverenzymmer

#### **Sjældent (forekommer hos indtil 1 ud af 1 000 behandlede):**

- influenza
- influenzalignende sygdom
- tilstoppet eller løbende næse
- høfeber
- tilstoppet næse og tilstoppede bihuler eller øvre luftveje
- urinsyreigt (podagra)
- søvnproblemer (insomni)
- for tidlig sædafgang (præmatur ejakulation)
- følelse af at have det mærkeligt
- vanskelighed ved at holde sig i ro
- brystmerter
- alvorlige brystmerter
- hurtig hjerterytme
- for højt blodtryk
- mundtørhed

- mavesmerter eller halsbrand
- smerter eller ubehag i den nederste del af maven
- diarré
- udslæt
- smerter i lænden eller nederst i flanken
- muskelømhed eller -smerter
- muskeltrækninger
- hyppig vandladning
- penislidelse
- spontan rejsning uden seksuel stimulation
- kløe omkring kønsdelene
- vedvarende svaghed eller træthed
- hævede fødder eller ankler
- blodtryksstigning
- lyserød eller rød urin, blod i urinen
- mislyd fra hjertet
- unormale værdier af prostataprøven "PSA"
- unormalt indhold i blodet af bilirubin, et stof, der dannes ved nedbrydning af de røde blodlegemer
- unormal blodprøve for kreatinin, et stof, der udskilles i urinen og er et mål for nyrefunktionen
- vægtforøgelse
- feber

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du får bivirkninger, skal du sige det til lægen eller på apoteket. Dette gælder også bivirkninger, der ikke fremgår af denne indlægsseddel. Du kan desuden indberette bivirkninger direkte via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du medvirke til at skaffe flere oplysninger om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar Spedra utilgængeligt for børn.

Brug ikke Spedra efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav til opbevaringsforholdene for dette lægemiddel.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Derved skåner du miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Spedra indeholder:**

- Det aktive stof er avanafil. Hver tablet indeholder 200 mg avanafil.
- De andre indholdsstoffer er mannitol, fumarsyre, hydroxypropylcellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, calciumcarbonat, magnesiumstearat og gul jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Spedra er en gullig, oval tablet præget med "200" på den ene side. Tabletterne leveres i blisterpakninger med 4, 8 eller 12 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen: VIVUS BV, Prins Bernhardplein 200, 1097 JB Amsterdam, Nederlandene.

Fremstiller: TD Packaging, Unit 6, Stephenson Road, Groundwell Industrial Estate, Swindon, Storbritannien.

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.