

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spedra 50 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține avanafil 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „50” pe o față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbați adulți.

Pentru ca Spedra să fie eficace, este necesară stimularea sexuală.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Utilizare la bărbați adulți*

Doza recomandată este de 100 mg administrată când este necesar, cu aproximativ 15 până la 30 de minute înainte de activitatea sexuală (vezi pct. 5.1). În funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală, doza poate fi crescută la o doză maximă de 200 mg sau scăzută la 50 mg. Frecvența maximă recomandată de administrare a dozei este o dată pe zi. Este necesară stimularea sexuală pentru a determina răspunsul la tratament.

##### Grupe speciale de pacienți

##### *Bărbați în vârstă ( $\geq 65$ de ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții bărbați în vârstă. Pentru pacienții în vârstă de 70 de ani sau mai mult sunt disponibile date limitate.

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut). Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/minut) (vezi pct. 4.3 și 5.2). Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut, dar  $<80$  ml/minut) care au fost înrolați în studii de fază 3 au prezentat o eficacitate scăzută în comparație cu cei cu funcție renală normală.

##### *Insuficiență hepatică*

Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa Child-Pugh A sau B), trebuie inițiat tratamentul cu doza eficace minimă, iar aceasta trebuie ajustată în funcție de toleranță.

#### *Utilizare la bărbați cu diabet zaharat*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu diabet zaharat.

#### *Copii și adolescenți*

Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea Spedra la copii și adolescenți în ceea ce privește indicația disfuncției erectile.

#### Utilizare la pacienți tratați concomitent cu alte medicamente

##### *Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4*

Este contraindicată administrarea avanafilului în asocieră cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

La pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil), doza maximă recomandată de avanafil nu trebuie să depășească 100 mg, cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală. Dacă Spedra este luat cu alimente, debutul activității poate fi întârziat în comparație cu starea de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donori de oxid nitric (precum nitritul de amil), (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5), incluzând avanafil, cu stimulatori de guanilatciclază, cum este riociguat, deoarece poate provoca hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Înainte de a prescrie Spedra, medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente.

Utilizarea avanafilului este contraindicată la:

- pacienți care au avut în ultimele 6 luni infarct miocardic, accident vascular cerebral sau aritmie care pune viața în pericol;
- pacienți cu hipotensiune arterială în starea de repaus (tensiunea arterială < 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune arterială (tensiunea arterială > 170/100 mmHg);
- pacienți cu angină pectorală instabilă, cu angină care apare în timpul actului sexual sau cu insuficiență cardiacă congestivă Clasa 2 conform New York Heart Association sau mai mare.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut).

Pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice, non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori PDE5 (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu afecțiuni retiniene ereditare degenerative cunoscute.

Pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (inclusiv ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru diagnosticul disfuncției erectile și pentru determinarea cauzelor potențiale subiacente, trebuie să se efectueze anamneza și un examen fizic, înainte de a lua în considerare tratamentul farmacologic.

##### Statusul cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicii trebuie să evalueze statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală (vezi pct. 4.3). Avanafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5) și, astfel, potențează efectul hipotensiv al nitraților (vezi pct. 4.3). Pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng, de exemplu stenoza aortică și stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, pot fi sensibili la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv la inhibitorii PDE5.

##### Priapism

Pacienții care manifestă erecții cu o durată de 4 ore sau mai mult (priapism) trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței. Avanafil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care pot predis pune la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

##### Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere și cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) corelate cu administrarea altor inhibitori ai PDE5. În cazul apariției bruște a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea Spedra și să se adreseze imediat unui medic (vezi pct. 4.3).

##### Efect asupra sângerării

Studiile *in vitro* efectuate pe plachetele umane indică faptul că inhibitorii PDE5 nu au niciun efect asupra agregării plachetare în monoterapie, însă, la doze mai mari decât cele terapeutice, aceștia potențează efectul antiagregant al donorului de oxid nitric, nitroprusiat de sodiu. La om, inhibitorii PDE5 nu par să aibă efect asupra timpului de sângerare când sunt administrați în monoterapie sau în asocieră cu acidul acetilsalicilic.

Nu există informații privind siguranța administrării avanafilului la pacienții cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. Prin urmare, avanafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

##### Scădere sau pierdere bruscă a auzului

Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea inhibitorilor PDE5, inclusiv a avanafilului, și să solicite imediat asistență medicală în eventualitatea scăderii sau pierderii bruște a auzului. Aceste evenimente, care pot fi însoțite de tinitus și amețeli, au fost raportate în asocieră temporală cu administrarea de inhibitori ai PDE5. Nu se poate determina dacă aceste evenimente au legătură directă cu utilizarea inhibitorilor PDE5 sau cu alți factori.

##### Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor

Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor și a avanafilului poate conduce la hipotensiune arterială simptomatică la anumiți pacienți, din cauza efectelor vasodilatatoare suplimentare (vezi pct. 4.5). Trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Pacienții trebuie să fie stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante înainte de inițierea administrării Spedra. Pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică în monoterapie cu alfa-blocante sunt expuși unui risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică la utilizarea concomitentă a avanafilului.
- La pacienții stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante, administrarea avanafilului trebuie inițiată cu doza minimă de 50 mg.
- La pacienții care iau deja o doză optimă de Spedra, terapia cu alfa-blocante trebuie inițiată cu doza minimă. Creșterea treptată a dozei de alfa-blocant se poate asocia cu scăderea suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții care iau avanafil.
- Siguranța utilizării avanafilului în asociere cu alfa-blocante poate fi afectată de alte variabile, inclusiv medicamentele administrate pentru depleția volumului intravascular și alte medicamente antihipertensive.

#### Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4

Este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4, precum ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a altor tratamente pentru disfuncția erectilă

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre Spedra și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Spedra în astfel de asocieri.

#### Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic

Consumul de alcool în asociere cu avanafil poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie informați că utilizarea simultană a avanafilului și a alcoolului poate crește probabilitatea de apariție a hipotensiunii arteriale, amețelii și sincopei. De asemenea, medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la ce trebuie să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

#### Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Avanafilul nu a fost evaluat la pacienții cu disfuncție erectilă care prezentau leziuni ale măduvei spinării sau alte afecțiuni neurologice și la subiecții cu insuficiență renală sau hepatică severă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Potențialul de interacțiuni farmacodinamice cu avanafil

##### *Nitrați*

S-a demonstrat că avanafilul crește efectele hipotensive ale nitraților comparativ cu placebo la subiecții sănătoși. Se consideră că acesta este rezultatul efectelor asocierii nitraților cu avanafilul asupra căii oxid nitric/GMPc. Prin urmare, administrarea avanafilului la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donor de oxid nitric (de exemplu, nitrit de amil) este contraindicată. La un pacient cărui i s-a administrat avanafil într-un interval de 12 ore și la care administrarea nitraților este considerată necesară din punct de vedere medical într-o situație care îi pune viața în pericol, probabilitatea unei scăderi semnificative și potențial periculoase a tensiunii arteriale este mare. În astfel de cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub strictă supraveghere medicală și cu monitorizare hemodinamică corespunzătoare (vezi pct. 4.3).

##### *Medicamente care scad tensiunea arterială sistemică*

Avanafilul administrat ca vasodilatator poate să scadă tensiunea arterială sistemică. Dacă Spedra este utilizat în asociere cu un alt medicament pentru scăderea tensiunii arteriale sistemice, efectele aditive pot conduce la hipotensiune arterială simptomatică (de exemplu, amețeli, vertij, sincopă sau lipotimie). În studiile clinice de fază III, nu a existat niciun eveniment de „hipotensiune arterială”, dar au fost observate episoade ocazionale de „amețeli” (vezi pct. 4.8). În studiile clinice de fază III, a fost

observat un episod de „sincopă” la administrarea placebo și un episod la administrarea a 100 mg de avanafil.

Pacienții cu obstrucții la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, stenoză subaortică hipertrofică idiopatică) și cei cu afectare severă a controlului autonom al tensiunii sanguine pot prezenta o sensibilitate foarte crescută la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv a avanafilului.

#### *Alfa-blocante*

Interacțiunile hemodinamice cu doxazosin și tamsulosin au fost studiate la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat cu două perioade. La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu doxazosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 2,5 mmHg și, respectiv, 6,0 mmHg. În total, 7 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu tamsulosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 3,6 mmHg și, respectiv, 3,1 mmHg, iar 5 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi ale tensiunii arteriale față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4). Nu a fost raportat niciun caz de sincopă sau alte evenimente adverse severe asociate cu scăderea tensiunii arteriale la nicio cohortă de subiecți.

#### *Medicamente antihipertensive, altele decât alfa-blocantele*

S-a efectuat un studiu clinic pentru a evalua efectul avanafilului asupra potențării efectelor de scădere a tensiunii arteriale a medicamentelor antihipertensive selectate (amlodipină și enalapril). Rezultatele au indicat o medie a scăderilor maxime ale tensiunii arteriale în decubit dorsal de 2/3 mmHg comparativ cu placebo în asociere cu enalaprilul și de 1/-1 mmHg în asociere cu amlodipina când avanafilul a fost administrat concomitent. S-a observat o diferență semnificativă statistic în scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice în decubit dorsal față de valoarea de referință numai la administrarea enalaprilului și avanafilului, care a revenit la valoarea de referință la 4 ore după administrarea dozei de avanafil. Din ambele cohorte, un subiect a manifestat o scădere a tensiunii arteriale fără să prezinte simptome de hipotensiune, care a revenit la normal într-o oră de la debut. Avanafilul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei, însă amlodipina a crescut expunerea maximă și totală la avanafil cu 28% și, respectiv, 60%.

#### *Alcool etilic*

Consumul de alcool în asociere cu avanafilul poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică. Într-un studiu încrucișat, cu o singură doză și trei permutări, în care au fost evaluați subiecți sănătoși, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale diastolice a fost semnificativ mai mare după administrarea avanafilului în asociere cu alcoolul etilic decât după administrarea numai a avanafilului (3,2 mmHg) sau numai a alcoolului etilic (5,0 mmHg) (vezi pct. 4.4).

#### *Alte tratamente pentru disfuncția erectilă*

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre avanafil și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă (vezi pct. 4.4).

#### Efectele altor substanțe asupra avanafilului

Avanafilul este un substrat și este metabolizat în principal de CYP3A4. Studiile au arătat că medicamentele care inhibă CYP3A4 pot să crească expunerea la avanafil (vezi pct. 4.2).

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Ketoconazolul (400 mg pe zi), un inhibitor selectiv și foarte potent al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și a expunerii (ASC) de 3 ori și, respectiv, de 14 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Ritonavirul (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor foarte potent al CYP3A4, care inhibă și CYP2C9, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și creșterea ASC de aproximativ 2 ori și de

13 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, voriconazol, claritromicină, nefazodonă, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir și telitromicină) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Eritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC de aproximativ 2 ori și, respectiv, de 3 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 8 ore. Alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, doza maximă recomandată de avanafil este de 100 mg, fără a o depăși o dată la 48 de ore în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice, alți inhibitori ai CYP3A4, inclusiv sucul de grepfrut, ar putea duce la o creștere a expunerii la avanafil. Pacienții trebuie informați să evite sucul de grepfrut cu 24 de ore înainte de a lua avanafil.

#### *Substraturi ale CYP3A4*

Amlodipina (5 mg pe zi) a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC cu aproximativ 28% și, respectiv, 60%. Aceste modificări ale expunerii nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu s-a observat niciun efect al dozei unice de avanafil asupra concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei.

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice ale avanafilului cu rivaroxaban și apixaban (ambele substraturi CYP3A4), nu se preconizează o interacțiune.

#### *Inductori ai citocromului P450*

Nu a fost evaluat efectul potențial al inductorilor CYP, în special al inductorilor CYP3A4 (de exemplu, bosentan, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și rifampicină), asupra farmacocineticii și eficacității avanafilului. Este contraindicată utilizarea concomitentă a avanafilului și a unui inductor al CYP deoarece acesta poate să scadă eficacitatea avanafilului.

#### Efectele avanafilului asupra altor medicamente

##### *Inhibiția citocromului P450*

În studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani, avanafilul a indicat un potențial neglijabil pentru interacțiunile dintre medicamente și CYP1A1/2, 2A6, 2B6 și 2E1. În plus, metabolii avanafilului (M4, M16 și M27) au demonstrat, de asemenea, o inhibare minimă a enzimelor CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Pe baza acestor date, nu se preconizează ca avanafilul să aibă un efect semnificativ asupra altor medicamente metabolizate de aceste enzime.

Deoarece datele *in vitro* au identificat interacțiunile potențiale dintre avanafil și enzimele CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 și 3A4, studiile clinice ulterioare care au folosit omeprazol, rosiglitazonă și desipramină nu au evidențiat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu enzimele CYP 2C19, 2C8/9 și 2D6.

##### *Inducția citocromului P450*

Posibila inducție a avanafilului asupra CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 evaluată *in vitro* în hepatocitele umane primare nu a evidențiat nicio interacțiune potențială la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

##### *Transportori*

Rezultatele *in vitro* au demonstrat un potențial modest de acțiune pentru avanafil ca substrat P-gp sau ca inhibitor P-gp cu digoxina ca substrat la concentrații mai mici decât concentrația intestinală calculată. Nu este cunoscut potențialul avanafilului de a interfera cu transportul altor medicamente mediat de P-gp.

Pe baza datelor in vitro, la concentrații semnificative clinic avanafil ar putea fi un inhibitor al BCRP. La concentrații semnificative clinic avanafil nu este inhibitor al OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 și BSEP.

Nu este cunoscut impactul avanafilului asupra altor transportori.

#### *Riociguat*

Studii preclinice au arătat o scădere sistemică a presiunii sanguine când inhibitori PDE5 au fost combinați cu riociguat. În studiile clinice riociguat s-a dovedit a crește efectul hipotensiv al inhibitorilor PDE5. Nu există o dovadă evidentă a efectului clinic favorabil a combinației la populația studiată. Este contraindicată administrarea concomitentă a riociguat cu inhibitori PDE5, incluzând avanafil (vezi pct. 4.3).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Spedra nu este indicat să fie utilizat la femei.

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, administrarea zilnică a doze orale de avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Spedra are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece în studiile clinice privind avanafilul au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să știe cum reacționează la administrarea Spedra înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Spedra se bazează pe datele obținute de la 2566 de subiecți care au primit avanafil în timpul programului de dezvoltare clinică. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefalee, hiperemie facială, congestie nazală și sinusală și dursă. Evenimentele adverse generale și reacțiile adverse la subiecții tratați cu avanafil au fost mai frecvente la subiecții cu un indice al masei corporale (IMC) <25 (subiecți cu IMC normal).

În studiul clinic pe termen lung, procentajul pacienților care au prezentat reacții adverse a scăzut odată cu creșterea timpului de expunere.

#### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studii clinice controlate cu placebo, în conformitate cu convenția MedDRA privind frecvența: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )



și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Gripă Rinofaringită
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Alergie sezonieră
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Gută
<b>Tulburări psihice</b>			Insomnie Ejaculare precoce Afect inadecvat
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Somnolență Cefalee de cauză sinusală	Hiperactivitate psihomotorie
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații	Angină pectorală Tahicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	Hiperemie facială	Bufeuri	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Congestie nazală	Congestie sinusală Dispnee de efort	Rinoree Congestie a căilor respiratorii superioare Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Dispepsie Greață Vărsături Disconfort gastric	Xerostomie Gastrită Durere abdominală inferioară Diaree
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Erupecție cutanată
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgie Încordare musculară	Durere în flanc Mialgie Spasme musculare
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Polakiurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			Afecțiuni la nivelul penisului Erecție spontană a penisului Prurit genital
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală	Astenie Durere toracică Sindrom pseudogripal Edem periferic

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Electrocardiogramă anormală Creșterea frecvenței cardiace	Creșterea tensiunii arteriale Hematurie Murmur cardiac Creșterea valorilor antigenului specific prostatic Creșterea în greutate Creșterea concentrației plasmatică a bilirubinei Creșterea concentrației plasmatică a creatininei Creșterea temperaturii corporale

#### Descrierea unor reacții adverse selectate observate la alți inhibitori ai PDE5

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate neuropatia optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) și pierderea bruscă a auzului. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz (vezi pct. 4.4).

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, a fost raportat priapismul. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz.

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate hematurie, hematospermie și hemoragie peniană.

Hipotensiunea arterială a fost raportată post-autorizare cu alți inhibitori ai PDE5, iar amețeala, un simptom produs frecvent de tensiunea arterială scăzută, a fost raportată în studii clinice cu avanafil (vezi pct. 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La subiecții sănătoși au fost administrate doze unice de până la 800 mg de avanafil, iar pacienților li s-au administrat doze zilnice multiple de până la 300 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar ratele de incidență și severitate au crescut.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri standard de susținere în funcție de necesități. Nu se preconizează ca dializa renală să accelereze clearance-ul, deoarece avanafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile.  
Codul ATC: G04BE10.

### Mecanism de acțiune

Avanafilul este un inhibitor înalt selectiv, potent și reversibil al fosfodiesterazei de tip 5 cu specificitate pentru guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de avanafil produce creșterea valorilor GMPc în corpul cavernos din penis. Aceasta determină relaxarea mușchilor netezi și afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Avanafilul nu are niciun efect în absența stimulării sexuale.

### Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au evidențiat că avanafilul are selectivitate mare pentru PDE5. Efectul acestuia asupra PDE5 este mai puternic decât asupra altor fosfodiesteraze cunoscute (de > 100 ori decât pentru PDE6; de > 1 000 ori decât pentru PDE4, PDE8 și PDE10; de > 5 000 ori decât pentru PDE2 și PDE7; de > 10 000 ori decât pentru PDE1, PDE3, PDE9 și PDE11). Avanafilul este de > 100 ori mai puternic pentru PDE5 decât pentru PDE6, care se găsește în retină și este responsabil de fototransducție. Selectivitatea de aproximativ 20 000 ori mai mare pentru PDE5 față de PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge, este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în controlul contractilității cardiace.

În cadrul unui studiu de pletismografie peniană (RigiScan), avanafilul administrat în doză de 200 mg a determinat, la unii bărbați, erecții considerate suficiente pentru penetrare (60% rigiditate conform RigiScan) încă din primele 20 de minute după administrarea dozei, iar răspunsul global la avanafil al acestor pacienți a fost semnificativ din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo, într-un interval de 20-40 de minute după administrare.

### Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiilor clinice, a fost evaluat efectul avanafilului asupra capacității bărbaților cu disfuncție erectilă de a obține și de a menține erecții suficiente pentru un act sexual satisfăcător. Avanafilul a fost evaluat în 4 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grup paralel, pe o durată de până la 3 luni la populația generală cu disfuncție erectilă, la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 și disfuncție erectilă și la pacienți cu disfuncție erectilă în urma prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali erectori. Al 4-lea studiu a investigat debutul acțiunii avanafil la două doze (100 și 200 mg) relevat de proporția pe subiect de încercări sexuale rezultate cu finalizarea satisfăcătoare a actului sexual. Un total de 1774 de pacienți au primit avanafil, care a fost administrat, după caz, în doze de 50 mg (un studiu), 100 mg și respectiv 200 mg (patru studii). Pacienților li s-a indicat să ia o doză din medicamentul studiat cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea activității sexuale. În al patrulea studiu, pacienții au fost încurajați să încerce raportul sexual la aproximativ 15 minute de la administrare, pentru a evalua debutul efectului erectogen al avanafil, pe baza criteriului necesității, la doze de 100 și 200 mg.

În plus, un subgrup de pacienți a fost inclus într-un studiu deschis de extensie, în care avanafilul a fost administrat pe o perioadă de cel puțin 6 luni la 493 de pacienți și de cel puțin 12 luni la 153 de pacienți. Inițial, pacienții au primit avanafil 100 mg și, în orice moment din timpul studiului, aceștia au putut solicita creșterea dozei de avanafil la 200 mg sau scăderea la 50 mg, în funcție de răspunsul individual la tratament.

În toate studiile, s-a observat ameliorarea semnificativă din punct de vedere statistic a tuturor obiectivelor primare ale eficacității la toate cele trei doze de avanafil, comparativ cu placebo. Aceste diferențe s-au menținut pe parcursul tratamentului pe termen lung (conform studiilor, la populația generală cu disfuncție erectilă, la diabeticii cu disfuncție erectilă și la bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali și în studiul de extensie în regim deschis).

La populația generală cu disfuncție erectilă, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 47%, 58% și 59% pentru grupele care au primit avanafil de 50 mg, 100 mg și respectiv 200 mg, comparativ cu aproximativ 28% pentru grupele care au primit placebo.

La bărbații cu diabet zaharat de tip 1 sau 2, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 34% și 40% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 21% pentru grupul care a primit placebo.

La bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu prezervarea nervilor bilaterali erectori, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 23% și 26% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 9% pentru grupul care a primit placebo.

În studiul Time to onset (timp de debut al acțiunii) avanafil a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în variabila de eficacitate primară (media pe proporția de subiecți cu răspunsuri de succes pe unitatea de timp după administrarea dozei, Sexual Encounter Profile 3 - SEP3), comparativ cu placebo, care rezultă în succesul actului sexual în 24,71% din încercările pentru doza de 100 mg și 28,18% pentru doza de 200 mg la aproximativ 15 minute după dozare, comparativ cu 13,78% pentru placebo.

În toate studiile pivot efectuate cu avanafil, procentul de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost semnificativ mai mare pentru toate dozele de avanafil, comparativ cu placebo, în ceea ce privește încercările făcute la toate intervalele de timp studiate după primirea dozei.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spedra la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile (pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Avanafilul se absoarbe rapid după administrarea orală, cu un  $T_{max}$  mediu de 30 până la 45 de minute. Valorile farmacocinetice ale avanafilului se modifică proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat. Eliminarea se face predominant prin metabolizare la nivel hepatic (în principal de CYP3A4). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și ritonavir) este asociată cu creșterea expunerii plasmatice a avanafilului (vezi pct. 4.5). Avanafilul are un timp final de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 6-17 ore.

### Absorbție

Avanafilul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime observate sunt atinse în 0,5 până la 0,75 ore de la administrarea orală a dozei în condiții de repaus alimentar. Atunci când avanafilul este administrat concomitent cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție scade cu o creștere medie a  $T_{max}$  de 1,25 ore și cu o reducere medie a  $C_{max}$  de 39% (200 mg). Nu a fost observat niciun efect asupra gradului de expunere (ASC). Se consideră că modificările scăzute ale  $C_{max}$  de avanafil au o semnificație clinică minimă.

### Distribuție

Avanafilul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteine plasmatice. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile totale ale substanței active, de vârstă și de condiția funcției renale și hepatice. Nu s-a demonstrat că avanafilul se acumulează în plasmă atunci când este administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile. Pe baza determinării cantității de avanafil din sperma voluntarilor sănătoși la 45-90 de minute după administrare, în sperma pacienților poate apărea o cantitate mai mică de 0,0002% din doza administrată.

### Metabolizare

Avanafilul este metabolizat predominant de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea principală) și CYP2C9 (calea secundară). Concentrațiile plasmatice ale metabolizilor circulanți principali, M4 și M16, sunt de aproximativ 23% și, respectiv, 29% față de substanța activă de bază. Metabolitul M4 prezintă un profil de selectivitate pentru fosfodiesterază similar cu cel al avanafilului

și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de 18% din cea a avanafilului. Prin urmare, M4 însumează aproximativ 4% din activitatea farmacologică totală. Metabolitul M16 a fost inactiv față de PDE5.

### Eliminare

La om, avanafilul este metabolizat în proporție mare. După administrarea orală, avanafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant prin materiile fecale (aproximativ 63% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică prin urină (aproximativ 21% din doza administrată oral).

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Bărbați în vârstă*

Pacienții în vârstă (65 de ani sau mai mult) au prezentat o expunere comparabilă celei observate la pacienții mai tineri (18-45 de ani). Totuși, datele privind subiecții cu vârsta mai mare de 70 de ani sunt limitate.

#### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de 200 mg de avanafil la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/minut), farmacocinetica avanafilului nu s-a modificat. Nu există date disponibile privind subiecții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, care necesită hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la avanafil a subiecților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) a fost comparabilă cu expunerea la subiecții cu funcție hepatică normală atunci când a fost administrată o doză unică de 200 mg de avanafil.

Expunerea la 4 ore după administrarea dozei a fost mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, după administrarea unei doze de 200 mg. Concentrația maximă și expunerea au fost similare celor observate după ce subiecții cu funcție hepatică normală au primit o doză eficientă de 100 mg de avanafil.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, au fost observate o scădere a fertilității și a motilității spermei, perturbarea ciclurilor estrale și un procent crescut de anomalii ale spermei la administrarea unei doze de 1 000 mg/kg și zi, o doză care a determinat, de asemenea, toxicitate parentală la masculii și femelele care au primit tratament. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau parametrilor spermei la doze de până la 300 mg/kg și zi (la șobolanii masculi, ASC pentru fracțiunea nelegată calculată la doza respectivă a evidențiat o expunere de 9 ori mai mare decât la om pentru doza de 200 mg). Nu au fost observate alterări ale funcției testiculare corelate cu tratamentul la șoarece sau șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 600 sau 1 000 mg/kg și zi timp de 2 ani și nu au fost observate alterări ale funcției testiculare la câinii tratați cu avanafil timp de 9 luni, la expuneri de 110 ori față de expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

La femelele gestante de șobolan, nu a fost observată nicio dovadă de teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 300 mg/kg și zi (de aproximativ 15 ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$  comparativ cu un subiect de 60 de kg). La o doză de toxicitate maternă de 1 000 mg/kg și zi (de aproximativ 49 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), s-a observat scăderea greutateii corporale fetale, fără semne de teratogenitate. La femelele gestante de iepuri, nu s-a observat teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 240 mg/kg și zi (de aproximativ 23 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). În studiul la iepure, a fost observată toxicitate maternă la 240 mg/kg și zi.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, puii au evidențiat scăderi de greutate corporală la o doză de 300 mg/kg și zi și mai mare (de aproximativ 15 ori mai mari decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>) și dezvoltare tardivă a aparatului reproducător la o doză de 600 mg/kg și zi (de aproximativ 29 de ori mai mare decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Acid fumaric  
Hidroxiopropilceluloză  
Hidroxiopropilceluloză slab substituită  
Carbonat de calciu  
Stearat de magneziu  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC-PCTFE/Al a câte 4, 8 și 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/841/001-003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Iunie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spedra 100 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține avanafil 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „100” pe o față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbați adulți.

Pentru ca Spedra să fie eficace, este necesară stimularea sexuală.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Utilizare la bărbați adulți*

Doza recomandată este de 100 mg administrată când este necesar, cu aproximativ 15 până la 30 de minute înainte de activitatea sexuală (vezi pct. 5.1). În funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală, doza poate fi crescută la o doză maximă de 200 mg sau scăzută la 50 mg. Frecvența maximă recomandată de administrare a dozei este o dată pe zi. Este necesară stimularea sexuală pentru a determina răspunsul la tratament.

##### Grupe speciale de pacienți

##### *Bărbați în vârstă (≥ 65 de ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții bărbați în vârstă. Pentru pacienții în vârstă de 70 de ani sau mai mult sunt disponibile date limitate.

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut). Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/minut) (vezi pct. 4.3 și 5.2). Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut, dar  $<80$  ml/minut) care au fost înrolați în studii de fază 3 au prezentat o eficacitate scăzută în comparație cu cei cu funcție renală normală.



### *Insuficiență hepatică*

Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa Child-Pugh A sau B), trebuie inițiat tratamentul cu doza eficace minimă, iar aceasta trebuie ajustată în funcție de toleranță.

### *Utilizare la bărbați cu diabet zaharat*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu diabet zaharat.

### *Copii și adolescenți*

Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea Spedra la copii și adolescenți în ceea ce privește indicația disfuncției erectile.

### Utilizare la pacienți tratați concomitent cu alte medicamente

#### *Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4*

Este contraindicată administrarea avanafilului în asociere cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

La pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil), doza maximă recomandată de avanafil nu trebuie să depășească 100 mg, cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală. Dacă Spedra este luat cu alimente, debutul activității poate fi întârziat în comparație cu starea de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donori de oxid nitric (precum nitritul de amil), (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5), incluzând avanafil, cu stimulatori de guanilatciclază, cum este riociguat, deoarece poate provoca hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Înainte de a prescrie Spedra, medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente.

Utilizarea avanafilului este contraindicată la:

- pacienți care au avut în ultimele 6 luni infarct miocardic, accident vascular cerebral sau aritmie care pune viața în pericol;
- pacienți cu hipotensiune arterială în starea de repaus (tensiunea arterială < 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune arterială (tensiunea arterială > 170/100 mmHg);
- pacienți cu angină pectorală instabilă, cu angină care apare în timpul actului sexual sau cu insuficiență cardiacă congestivă Clasa 2 conform New York Heart Association sau mai mare.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut).

Pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice, non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori PDE5 (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu afecțiuni retiniene ereditare degenerative cunoscute.

Pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (inclusiv ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru diagnosticul disfuncției erectile și pentru determinarea cauzelor potențiale subiacente, trebuie să se efectueze anamneza și un examen fizic, înainte de a lua în considerare tratamentul farmacologic.

##### Statusul cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicii trebuie să evalueze statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală (vezi pct. 4.3). Avanafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5) și, astfel, potențează efectul hipotensiv al nitraților (vezi pct. 4.3). Pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng, de exemplu stenoza aortică și stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, pot fi sensibili la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv la inhibitorii PDE5.

##### Priapism

Pacienții care manifestă erecții cu o durată de 4 ore sau mai mult (priapism) trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței. Avanafil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care pot predis pune la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

##### Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere și cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) corelate cu administrarea altor inhibitori ai PDE5. În cazul apariției bruște a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea Spedra și să se adreseze imediat unui medic (vezi pct. 4.3).

##### Efect asupra sângerării

Studiile *in vitro* efectuate pe plachetele umane indică faptul că inhibitorii PDE5 nu au niciun efect asupra agregării plachetare în monoterapie, însă, la doze mai mari decât cele terapeutice, aceștia potențează efectul antiagregant al donorului de oxid nitric, nitroprusiat de sodiu. La om, inhibitorii PDE5 nu par să aibă efect asupra timpului de sângerare când sunt administrați în monoterapie sau în asociere cu acidul acetilsalicilic.

Nu există informații privind siguranța administrării avanafilului la pacienții cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. Prin urmare, avanafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

##### Scădere sau pierdere bruscă a auzului

Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea inhibitorilor PDE5, inclusiv a avanafilului, și să solicite imediat asistență medicală în eventualitatea scăderii sau pierderii bruște a auzului. Aceste evenimente, care pot fi însoțite de tinitus și amețeli, au fost raportate în asociere temporală cu administrarea de inhibitori ai PDE5. Nu se poate determina dacă aceste evenimente au legătură directă cu utilizarea inhibitorilor PDE5 sau cu alți factori.

##### Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor

Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor și a avanafilului poate conduce la hipotensiune arterială simptomatică la anumiți pacienți, din cauza efectelor vasodilatatoare suplimentare (vezi pct. 4.5). Trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Pacienții trebuie să fie stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante înainte de inițierea administrării Spedra. Pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică în monoterapie cu alfa-blocante sunt expuși unui risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică la utilizarea concomitentă a avanafilului.
- La pacienții stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante, administrarea avanafilului trebuie inițiată cu doza minimă de 50 mg.
- La pacienții care iau deja o doză optimă de Spedra, terapia cu alfa-blocante trebuie inițiată cu doza minimă. Creșterea treptată a dozei de alfa-blocant se poate asocia cu scăderea suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții care iau avanafil.
- Siguranța utilizării avanafilului în asociere cu alfa-blocante poate fi afectată de alte variabile, inclusiv medicamentele administrate pentru depleția volumului intravascular și alte medicamente antihipertensive.

#### Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4

Este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4, precum ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a altor tratamente pentru disfuncția erectilă

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre Spedra și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Spedra în astfel de asocieri.

#### Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic

Consumul de alcool în asociere cu avanafil poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie informați că utilizarea simultană a avanafilului și a alcoolului poate crește probabilitatea de apariție a hipotensiunii arteriale, amețelii și sincopei. De asemenea, medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la ce trebuie să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

#### Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Avanafilul nu a fost evaluat la pacienții cu disfuncție erectilă care prezentau leziuni ale măduvei spinării sau alte afecțiuni neurologice și la subiecții cu insuficiență renală sau hepatică severă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Potențialul de interacțiuni farmacodinamice cu avanafil

#### *Nitrați*

S-a demonstrat că avanafilul crește efectele hipotensive ale nitraților comparativ cu placebo la subiecții sănătoși. Se consideră că acesta este rezultatul efectelor asocierii nitraților cu avanafilul asupra căii oxid nitric/GMPc. Prin urmare, administrarea avanafilului la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donor de oxid nitric (de exemplu, nitrit de amil) este contraindicată. La un pacient cărui i s-a administrat avanafil într-un interval de 12 ore și la care administrarea nitraților este considerată necesară din punct de vedere medical într-o situație care îi pune viața în pericol, probabilitatea unei scăderi semnificative și potențial periculoase a tensiunii arteriale este mare. În astfel de cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub strictă supraveghere medicală și cu monitorizare hemodinamică corespunzătoare (vezi pct. 4.3).

#### *Medicamente care scad tensiunea arterială sistemică*

Avanafilul administrat ca vasodilatator poate să scadă tensiunea arterială sistemică. Dacă Spedra este utilizat în asociere cu un alt medicament pentru scăderea tensiunii arteriale sistemice, efectele aditive pot conduce la hipotensiune arterială simptomatică (de exemplu, amețeli, vertij, sincopă sau lipotimie). În studiile clinice de fază III, nu a existat niciun eveniment de „hipotensiune arterială”, dar au fost observate episoade ocazionale de „amețeli” (vezi pct. 4.8). În studiile clinice de fază III, a fost

observat un episod de „sincopă” la administrarea placebo și un episod la administrarea a 100 mg de avanafil.

Pacienții cu obstrucții la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, stenoză subaortică hipertrofică idiopatică) și cei cu afectare severă a controlului autonom al tensiunii sanguine pot prezenta o sensibilitate foarte crescută la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv a avanafilului.

#### *Alfa-blocante*

Interacțiunile hemodinamice cu doxazosin și tamsulosin au fost studiate la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat cu două perioade. La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu doxazosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 2,5 mmHg și, respectiv, 6,0 mmHg. În total, 7 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu tamsulosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 3,6 mmHg și, respectiv, 3,1 mmHg, iar 5 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi ale tensiunii arteriale față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4). Nu a fost raportat niciun caz de sincopă sau alte evenimente adverse severe asociate cu scăderea tensiunii arteriale la nicio cohortă de subiecți.

#### *Medicamente antihipertensive, altele decât alfa-blocantele*

S-a efectuat un studiu clinic pentru a evalua efectul avanafilului asupra potențării efectelor de scădere a tensiunii arteriale a medicamentelor antihipertensive selectate (amlodipină și enalapril). Rezultatele au indicat o medie a scăderilor maxime ale tensiunii arteriale în decubit dorsal de 2/3 mmHg comparativ cu placebo în asociere cu enalaprilul și de 1/-1 mmHg în asociere cu amlodipina când avanafilul a fost administrat concomitent. S-a observat o diferență semnificativă statistic în scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice în decubit dorsal față de valoarea de referință numai la administrarea enalaprilului și avanafilului, care a revenit la valoarea de referință la 4 ore după administrarea dozei de avanafil. Din ambele cohorte, un subiect a manifestat o scădere a tensiunii arteriale fără să prezinte simptome de hipotensiune, care a revenit la normal într-o oră de la debut. Avanafilul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei, însă amlodipina a crescut expunerea maximă și totală la avanafil cu 28% și, respectiv, 60%.

#### *Alcool etilic*

Consumul de alcool în asociere cu avanafilul poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică. Într-un studiu încrucișat, cu o singură doză și trei permutări, în care au fost evaluați subiecți sănătoși, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale diastolice a fost semnificativ mai mare după administrarea avanafilului în asociere cu alcoolul etilic decât după administrarea numai a avanafilului (3,2 mmHg) sau numai a alcoolului etilic (5,0 mmHg) (vezi pct. 4.4).

#### *Alte tratamente pentru disfuncția erectilă*

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre avanafil și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă (vezi pct. 4.4).

#### Efectele altor substanțe asupra avanafilului

Avanafilul este un substrat și este metabolizat în principal de CYP3A4. Studiile au arătat că medicamentele care inhibă CYP3A4 pot să crească expunerea la avanafil (vezi pct. 4.2).

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Ketoconazolul (400 mg pe zi), un inhibitor selectiv și foarte potent al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și a expunerii (ASC) de 3 ori și, respectiv, de 14 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Ritonavirul (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor foarte potent al CYP3A4, care inhibă și CYP2C9, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și creșterea ASC de aproximativ 2 ori și de

13 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, voriconazol, claritromicină, nefazodonă, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir și telitromicină) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Eritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC de aproximativ 2 ori și, respectiv, de 3 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 8 ore. Alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, doza maximă recomandată de avanafil este de 100 mg, fără a o depăși o dată la 48 de ore în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice, alți inhibitori ai CYP3A4, inclusiv sucul de grepfrut, ar putea duce la o creștere a expunerii la avanafil. Pacienții trebuie informați să evite sucul de grepfrut cu 24 de ore înainte de a lua avanafil.

#### *Substraturi ale CYP3A4*

Amlodipina (5 mg pe zi) a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC cu aproximativ 28% și, respectiv, 60%. Aceste modificări ale expunerii nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu s-a observat niciun efect al dozei unice de avanafil asupra concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei.

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice ale avanafilului cu rivaroxaban și apixaban (ambele substraturi CYP3A4), nu se preconizează o interacțiune.

#### *Inductori ai citocromului P450*

Nu a fost evaluat efectul potențial al inductorilor CYP, în special al inductorilor CYP3A4 (de exemplu, bosentan, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și rifampicină), asupra farmacocineticii și eficacității avanafilului. Este contraindicată utilizarea concomitentă a avanafilului și a unui inductor al CYP deoarece acesta poate să scadă eficacitatea avanafilului.

#### Efectele avanafilului asupra altor medicamente

##### *Inhibiția citocromului P450*

În studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani, avanafilul a indicat un potențial neglijabil pentru interacțiunile dintre medicamente și CYP1A1/2, 2A6, 2B6 și 2E1. În plus, metabolizii avanafilului (M4, M16 și M27) au demonstrat, de asemenea, o inhibare minimă a enzimelor CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Pe baza acestor date, nu se preconizează ca avanafilul să aibă un efect semnificativ asupra altor medicamente metabolizate de aceste enzime.

Deoarece datele *in vitro* au identificat interacțiunile potențiale dintre avanafil și enzimele CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 și 3A4, studiile clinice ulterioare care au folosit omeprazol, rosiglitazonă și desipramină nu au evidențiat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu enzimele CYP 2C19, 2C8/9 și 2D6.

##### *Inducția citocromului P450*

Posibila inducție a avanafilului asupra CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 evaluată *in vitro* în hepatocitele umane primare nu a evidențiat nicio interacțiune potențială la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

##### *Transportori*

Rezultatele *in vitro* au demonstrat un potențial modest de acțiune pentru avanafil ca substrat P-gp sau ca inhibitor P-gp cu digoxina ca substrat la concentrații mai mici decât concentrația intestinală calculată. Nu este cunoscut potențialul avanafilului de a interfera cu transportul altor medicamente mediat de P-gp.

Pe baza datelor in vitro, la concentrații semnificative clinic avanafil ar putea fi un inhibitor al BCRP. La concentrații semnificative clinic avanafil nu este inhibitor al OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 și BSEP.

Nu este cunoscut impactul avanafilului asupra altor transportori.

#### *Riociguat*

Studii preclinice au arătat o scădere sistemică a presiunii sanguine când inhibitori PDE5 au fost combinați cu riociguat. În studiile clinice riociguat s-a dovedit a crește efectul hipotensiv al inhibitorilor PDE5. Nu există o dovadă evidentă a efectului clinic favorabil a combinației la populația studiată. Este contraindicată administrarea concomitentă a riociguat cu inhibitori PDE5, incluzând avanafil (vezi pct. 4.3).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Spedra nu este indicat să fie utilizat la femei.

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, administrarea zilnică a doze orale de avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Spedra are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece în studiile clinice privind avanafilul au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să știe cum reacționează la administrarea Spedra înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Spedra se bazează pe datele obținute de la 2566 de subiecți care au primit avanafil în timpul programului de dezvoltare clinică. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefalee, hiperemie facială, congestie nazală și sinusală și dursă. Evenimentele adverse generale și reacțiile adverse la subiecții tratați cu avanafil au fost mai frecvente la subiecții cu un indice al masei corporale (IMC) <25 (subiecți cu IMC normal).

În studiul clinic pe termen lung, procentajul pacienților care au prezentat reacții adverse a scăzut odată cu creșterea timpului de expunere.

#### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studii clinice controlate cu placebo, în conformitate cu convenția MedDRA privind frecvența: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )

și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Gripă Rinofaringită
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Alergie sezonieră
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Gută
<b>Tulburări psihice</b>			Insomnie Ejaculare precoce Afect inadecvat
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Somnolență Cefalee de cauză sinusală	Hiperactivitate psihomotorie
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații	Angină pectorală Tahicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	Hiperemie facială	Bufeuri	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Congestie nazală	Congestie sinusală Dispnee de efort	Rinoree Congestie a căilor respiratorii superioare Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Dispepsie Greață Vărsături Disconfort gastric	Xerostomie Gastrită Durere abdominală inferioară Diaree
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Erupecție cutanată
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgie Încordare musculară	Durere în flanc Mialgie Spasme musculare
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Polakiurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			Afecțiuni la nivelul penisului Erecție spontană a penisului Prurit genital
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală	Astenie Durere toracică Sindrom pseudogripal Edem periferic

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Electrocardiogramă anormală Creșterea frecvenței cardiace	Creșterea tensiunii arteriale Hematurie Murmur cardiac Creșterea valorilor antigenului specific prostatic Creșterea în greutate Creșterea concentrației plasmatică a bilirubinei Creșterea concentrației plasmatică a creatininei Creșterea temperaturii corporale

#### Descrierea unor reacții adverse selectate observate la alți inhibitori ai PDE5

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate neuropatia optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) și pierderea bruscă a auzului. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz (vezi pct. 4.4).

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, a fost raportat priapismul. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz.

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate hematurie, hematospermie și hemoragie peniană.

Hipotensiunea arterială a fost raportată post-autorizare cu alți inhibitori ai PDE5, iar amețeala, un simptom produs frecvent de tensiunea arterială scăzută, a fost raportată în studii clinice cu avanafil (vezi pct. 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

## **4.9 Supradozaj**

La subiecții sănătoși au fost administrate doze unice de până la 800 mg de avanafil, iar pacienților li s-au administrat doze zilnice multiple de până la 300 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar ratele de incidență și severitate au crescut.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri standard de susținere în funcție de necesități. Nu se preconizează ca dializa renală să accelereze clearance-ul, deoarece avanafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**



Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile.  
Codul ATC: G04BE10.

### Mecanism de acțiune

Avanafilul este un inhibitor înalt selectiv, potent și reversibil al fosfodiesterazei de tip 5 cu specificitate pentru guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de avanafil produce creșterea valorilor GMPc în corpul cavernos din penis. Aceasta determină relaxarea mușchilor netezi și afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Avanafilul nu are niciun efect în absența stimulării sexuale.

### Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au evidențiat că avanafilul are selectivitate mare pentru PDE5. Efectul acestuia asupra PDE5 este mai puternic decât asupra altor fosfodiesteraze cunoscute (de > 100 ori decât pentru PDE6; de > 1 000 ori decât pentru PDE4, PDE8 și PDE10; de > 5 000 ori decât pentru PDE2 și PDE7; de > 10 000 ori decât pentru PDE1, PDE3, PDE9 și PDE11). Avanafilul este de > 100 ori mai puternic pentru PDE5 decât pentru PDE6, care se găsește în retină și este responsabil de fototransducție. Selectivitatea de aproximativ 20 000 ori mai mare pentru PDE5 față de PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge, este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în controlul contractilității cardiace.

În cadrul unui studiu de pletismografie peniană (RigiScan), avanafilul administrat în doză de 200 mg a determinat, la unii bărbați, erecții considerate suficiente pentru penetrare (60% rigiditate conform RigiScan) încă din primele 20 de minute după administrarea dozei, iar răspunsul global la avanafil al acestor pacienți a fost semnificativ din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo, într-un interval de 20-40 de minute după administrare.

### Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiilor clinice, a fost evaluat efectul avanafilului asupra capacității bărbaților cu disfuncție erectilă de a obține și de a menține erecții suficiente pentru un act sexual satisfăcător. Avanafilul a fost evaluat în 4 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grup paralel, pe o durată de până la 3 luni la populația generală cu disfuncție erectilă, la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 și disfuncție erectilă și la pacienți cu disfuncție erectilă în urma prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali erectori. Al 4-lea studiu a investigat debutul acțiunii avanafil la două doze (100 și 200 mg) relevat de proporția pe subiect de încercări sexuale rezultate cu finalizarea satisfăcătoare a actului sexual. Un total de 1774 de pacienți au primit avanafil, care a fost administrat, după caz, în doze de 50 mg (un studiu), 100 mg și respectiv 200 mg (patru studii). Pacienților li s-a indicat să ia o doză din medicamentul studiat cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea activității sexuale. În al patrulea studiu pacienții au fost încurajați să încerce raportul sexual la aproximativ 15 minute de la administrare, pentru a evalua debutul efectului erectogen al avanafil, pe baza criteriului necesității, la doze de 100 și 200 mg.

În plus, un subgrup de pacienți a fost inclus într-un studiu deschis de extensie, în care avanafilul a fost administrat pe o perioadă de cel puțin 6 luni la 493 de pacienți și de cel puțin 12 luni la 153 de pacienți. Inițial, pacienții au primit avanafil 100 mg și, în orice moment din timpul studiului, aceștia au putut solicita creșterea dozei de avanafil la 200 mg sau scăderea la 50 mg, în funcție de răspunsul individual la tratament.

În toate studiile, s-a observat ameliorarea semnificativă din punct de vedere statistic a tuturor obiectivelor primare ale eficacității la toate cele trei doze de avanafil, comparativ cu placebo. Aceste diferențe s-au menținut pe parcursul tratamentului pe termen lung (conform studiilor, la populația generală cu disfuncție erectilă, la diabeticii cu disfuncție erectilă și la bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali și în studiul de extensie în regim deschis).

La populația generală cu disfuncție erectilă, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 47%, 58% și 59% pentru grupele care au primit avanafil de 50 mg, 100 mg și respectiv 200 mg, comparativ cu aproximativ 28% pentru grupele care au primit placebo.

La bărbații cu diabet zaharat de tip 1 sau 2, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 34% și 40% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 21% pentru grupul care a primit placebo.

La bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu prezervarea nervilor bilaterali erectori, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 23% și 26% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 9% pentru grupul care a primit placebo.

În studiul Time to onset (timp de debut al acțiunii) avanafil a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în variabila de eficacitate primară (media pe proporția de subiecți cu răspunsuri de succes pe unitatea de timp după administrarea dozei, Sexual Encounter Profile 3 - SEP3), comparativ cu placebo, care rezultă în succesul actului sexual în 24,71% din încercările pentru doza de 100 mg și 28,18% pentru doza de 200 mg la aproximativ 15 minute după dozare, comparativ cu 13,78% pentru placebo.

În toate studiile pivot efectuate cu avanafil, procentul de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost semnificativ mai mare pentru toate dozele de avanafil, comparativ cu placebo, în ceea ce privește încercările făcute la toate intervalele de timp studiate după primirea dozei.

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spedra la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile (pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Avanafilul se absoarbe rapid după administrarea orală, cu un  $T_{max}$  mediu de 30 până la 45 de minute. Valorile farmacocinetice ale avanafilului se modifică proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat. Eliminarea se face predominant prin metabolizare la nivel hepatic (în principal de CYP3A4). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și ritonavir) este asociată cu creșterea expunerii plasmatice a avanafilului (vezi pct. 4.5). Avanafilul are un timp final de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 6-17 ore.

#### Absorbție

Avanafilul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime observate sunt atinse în 0,5 până la 0,75 ore de la administrarea orală a dozei în condiții de repaus alimentar. Atunci când avanafilul este administrat concomitent cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție scade cu o creștere medie a  $T_{max}$  de 1,25 ore și cu o reducere medie a  $C_{max}$  de 39% (200 mg). Nu a fost observat niciun efect asupra gradului de expunere (ASC). Se consideră că modificările scăzute ale  $C_{max}$  de avanafil au o semnificație clinică minimă.

#### Distribuție

Avanafilul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteine plasmatice. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile totale ale substanței active, de vârstă și de condiția funcției renale și hepatice. Nu s-a demonstrat că avanafilul se acumulează în plasmă atunci când este administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile. Pe baza determinării cantității de avanafil din sperma voluntarilor sănătoși la 45-90 de minute după administrare, în sperma pacienților poate apărea o cantitate mai mică de 0,0002% din doza administrată.

#### Metabolizare

Avanafilul este metabolizat predominant de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea principală) și CYP2C9 (calea secundară). Concentrațiile plasmatice ale metabolizilor circulanți principali, M4 și M16, sunt de aproximativ 23% și, respectiv, 29% față de substanța activă de bază. Metabolitul M4 prezintă un profil de selectivitate pentru fosfodiesterază similar cu cel al avanafilului

și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de 18% din cea a avanafilului. Prin urmare, M4 însumează aproximativ 4% din activitatea farmacologică totală. Metabolitul M16 a fost inactiv față de PDE5.

### Eliminare

La om, avanafilul este metabolizat în proporție mare. După administrarea orală, avanafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant prin materiile fecale (aproximativ 63% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică prin urină (aproximativ 21% din doza administrată oral).

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Bărbați în vârstă*

Pacienții în vârstă (65 de ani sau mai mult) au prezentat o expunere comparabilă celei observate la pacienții mai tineri (18-45 de ani). Totuși, datele privind subiecții cu vârsta mai mare de 70 de ani sunt limitate.

#### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de 200 mg de avanafil la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/minut), farmacocinetica avanafilului nu s-a modificat. Nu există date disponibile privind subiecții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, care necesită hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la avanafil a subiecților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) a fost comparabilă cu expunerea la subiecții cu funcție hepatică normală atunci când a fost administrată o doză unică de 200 mg de avanafil.

Expunerea la 4 ore după administrarea dozei a fost mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, după administrarea unei doze de 200 mg. Concentrația maximă și expunerea au fost similare celor observate după ce subiecții cu funcție hepatică normală au primit o doză eficientă de 100 mg de avanafil.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, au fost observate o scădere a fertilității și a motilității spermei, perturbarea ciclurilor estrale și un procent crescut de anomalii ale spermei la administrarea unei doze de 1 000 mg/kg și zi, o doză care a determinat, de asemenea, toxicitate parentală la masculii și femelele care au primit tratament. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau parametrilor spermei la doze de până la 300 mg/kg și zi (la șobolanii masculi, ASC pentru fracțiunea nelegată calculată la doza respectivă a evidențiat o expunere de 9 ori mai mare decât la om pentru doza de 200 mg). Nu au fost observate alterări ale funcției testiculare corelate cu tratamentul la șoarece sau șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 600 sau 1 000 mg/kg și zi timp de 2 ani și nu au fost observate alterări ale funcției testiculare la câinii tratați cu avanafil timp de 9 luni, la expuneri de 110 ori față de expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

La femelele gestante de șobolan, nu a fost observată nicio dovadă de teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 300 mg/kg și zi (de aproximativ 15 ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$  comparativ cu un subiect de 60 de kg). La o doză de toxicitate maternă de 1 000 mg/kg și zi (de aproximativ 49 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), s-a observat scăderea greutateii corporale fetale, fără semne de teratogenitate. La femelele gestante de iepuri, nu s-a observat teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 240 mg/kg și zi (de aproximativ 23 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). În studiul la iepure, a fost observată toxicitate maternă la 240 mg/kg și zi.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, puii au evidențiat scăderi de greutate corporală la o doză de 300 mg/kg și zi și mai mare (de aproximativ 15 ori mai mari decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>) și dezvoltare tardivă a aparatului reproducător la o doză de 600 mg/kg și zi (de aproximativ 29 de ori mai mare decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Acid fumaric  
Hidroxiopropilceluloză  
Hidroxiopropilceluloză slab substituită  
Carbonat de calciu  
Stearat de magneziu  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC-PCTFE/Al a câte 2, 4, 8 și 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/841/004-007

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Iunie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spedra 200 mg comprimate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține avanafil 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „200” pe o față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbați adulți.

Pentru ca Spedra să fie eficace, este necesară stimularea sexuală.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### *Utilizare la bărbați adulți*

Doza recomandată este de 100 mg administrată când este necesar, cu aproximativ 15 până la 30 de minute înainte de activitatea sexuală (vezi pct. 5.1). În funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală, doza poate fi crescută la o doză maximă de 200 mg sau scăzută la 50 mg. Frecvența maximă recomandată de administrare a dozei este o dată pe zi. Este necesară stimularea sexuală pentru a determina răspunsul la tratament.

##### Grupe speciale de pacienți

##### *Bărbați în vârstă (≥ 65 de ani)*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții bărbați în vârstă. Pentru pacienții în vârstă de 70 de ani sau mai mult sunt disponibile date limitate.

##### *Insuficiență renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut). Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/minut) (vezi pct. 4.3 și 5.2). Pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  ml/minut, dar  $<80$  ml/minut) care au fost înrolați în studii de fază 3 au prezentat o eficacitate scăzută în comparație cu cei cu funcție renală normală.

### *Insuficiență hepatică*

Spedra este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3 și 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasa Child-Pugh A sau B), trebuie inițiat tratamentul cu doza eficace minimă, iar aceasta trebuie ajustată în funcție de toleranță.

### *Utilizare la bărbați cu diabet zaharat*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu diabet zaharat.

### *Copii și adolescenți*

Nu există nicio indicație relevantă pentru utilizarea Spedra la copii și adolescenți în ceea ce privește indicația disfuncției erectile.

### Utilizare la pacienți tratați concomitent cu alte medicamente

#### *Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4*

Este contraindicată administrarea avanafilului în asocieră cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5).

La pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil), doza maximă recomandată de avanafil nu trebuie să depășească 100 mg, cu un interval de cel puțin 48 de ore între doze (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală. Dacă Spedra este luat cu alimente, debutul activității poate fi întârziat în comparație cu starea de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donori de oxid nitric (precum nitritul de amil), (vezi pct. 4.5).

Este contraindicată administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5), incluzând avanafil, cu stimulatori de guanilatciclază, cum este riociguat, deoarece poate provoca hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Înainte de a prescrie Spedra, medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente.

Utilizarea avanafilului este contraindicată la:

- pacienți care au avut în ultimele 6 luni infarct miocardic, accident vascular cerebral sau aritmie care pune viața în pericol;
- pacienți cu hipotensiune arterială în starea de repaus (tensiunea arterială < 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune arterială (tensiunea arterială > 170/100 mmHg);
- pacienți cu angină pectorală instabilă, cu angină care apare în timpul actului sexual sau cu insuficiență cardiacă congestivă Clasa 2 conform New York Heart Association sau mai mare.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C).

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut).

Pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice, non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod a fost sau nu corelat cu expunerea anterioară la inhibitori PDE5 (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu afecțiuni retiniene ereditare degenerative cunoscute.

Pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (inclusiv ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicină, indinavir, itraconazol, nefazodonă, nelfinavir, saquinavir și telitromicină) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pentru diagnosticul disfuncției erectile și pentru determinarea cauzelor potențiale subiacente, trebuie să se efectueze anamneza și un examen fizic, înainte de a lua în considerare tratamentul farmacologic.

##### Statusul cardiovascular

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncția erectilă, medicii trebuie să evalueze statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală (vezi pct. 4.3). Avanafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 4.5) și, astfel, potențează efectul hipotensiv al nitraților (vezi pct. 4.3). Pacienții cu obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng, de exemplu stenoza aortică și stenoza subaortică hipertrofică idiopatică, pot fi sensibili la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv la inhibitorii PDE5.

##### Priapism

Pacienții care manifestă erecții cu o durată de 4 ore sau mai mult (priapism) trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței. Avanafil trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angularea, fibroza corpului cavernos sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care pot predis pune la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

##### Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere și cazuri de neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) corelate cu administrarea altor inhibitori ai PDE5. În cazul apariției bruște a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea Spedra și să se adreseze imediat unui medic (vezi pct. 4.3).

##### Efect asupra sângerării

Studiile *in vitro* efectuate pe plachetele umane indică faptul că inhibitorii PDE5 nu au niciun efect asupra agregării plachetare în monoterapie, însă, la doze mai mari decât cele terapeutice, aceștia potențează efectul antiagregant al donorului de oxid nitric, nitroprusiat de sodiu. La om, inhibitorii PDE5 nu par să aibă efect asupra timpului de sângerare când sunt administrați în monoterapie sau în asociere cu acidul acetilsalicilic.

Nu există informații privind siguranța administrării avanafilului la pacienții cu tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ. Prin urmare, avanafilul trebuie administrat la acești pacienți numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc.

##### Scădere sau pierdere bruscă a auzului

Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea inhibitorilor PDE5, inclusiv a avanafilului, și să solicite imediat asistență medicală în eventualitatea scăderii sau pierderii bruște a auzului. Aceste evenimente, care pot fi însoțite de tinitus și amețeli, au fost raportate în asociere temporală cu administrarea de inhibitori ai PDE5. Nu se poate determina dacă aceste evenimente au legătură directă cu utilizarea inhibitorilor PDE5 sau cu alți factori.

##### Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor



Utilizarea concomitentă a alfa-blocantelor și a avanafilului poate conduce la hipotensiune arterială simptomatică la anumiți pacienți, din cauza efectelor vasodilatatoare suplimentare (vezi pct. 4.5). Trebuie avute în vedere următoarele aspecte:

- Pacienții trebuie să fie stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante înainte de inițierea administrării Spedra. Pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică în monoterapie cu alfa-blocante sunt expuși unui risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică la utilizarea concomitentă a avanafilului.
- La pacienții stabili în cadrul terapiei cu alfa-blocante, administrarea avanafilului trebuie inițiată cu doza minimă de 50 mg.
- La pacienții care iau deja o doză optimă de Spedra, terapia cu alfa-blocante trebuie inițiată cu doza minimă. Creșterea treptată a dozei de alfa-blocant se poate asocia cu scăderea suplimentară a tensiunii arteriale la pacienții care iau avanafil.
- Siguranța utilizării avanafilului în asocierie cu alfa-blocante poate fi afectată de alte variabile, inclusiv medicamentele administrate pentru depleția volumului intravascular și alte medicamente antihipertensive.

#### Utilizarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A4

Este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4, precum ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.5).

#### Utilizarea concomitentă a altor tratamente pentru disfuncția erectilă

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre Spedra și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Spedra în astfel de asocieri.

#### Utilizarea concomitentă a alcoolului etilic

Consumul de alcool în asocierie cu avanafil poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie informați că utilizarea simultană a avanafilului și a alcoolului poate crește probabilitatea de apariție a hipotensiunii arteriale, amețelii și sincopei. De asemenea, medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la ce trebuie să facă în cazul apariției simptomelor de hipotensiune arterială posturală.

#### Grupe de pacienți care nu au fost incluse în studii

Avanafilul nu a fost evaluat la pacienții cu disfuncție erectilă care prezentau leziuni ale măduvei spinării sau alte afecțiuni neurologice și la subiecții cu insuficiență renală sau hepatică severă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Potențialul de interacțiuni farmacodinamice cu avanafil

#### *Nitrați*

S-a demonstrat că avanafilul crește efectele hipotensive ale nitraților comparativ cu placebo la subiecții sănătoși. Se consideră că acesta este rezultatul efectelor asocierii nitraților cu avanafilul asupra căii oxid nitric/GMPc. Prin urmare, administrarea avanafilului la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic sau donor de oxid nitric (de exemplu, nitrit de amil) este contraindicată. La un pacient cărui i s-a administrat avanafil într-un interval de 12 ore și la care administrarea nitraților este considerată necesară din punct de vedere medical într-o situație care îi pune viața în pericol, probabilitatea unei scăderi semnificative și potențial periculoase a tensiunii arteriale este mare. În astfel de cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub strictă supraveghere medicală și cu monitorizare hemodinamică corespunzătoare (vezi pct. 4.3).

#### *Medicamente care scad tensiunea arterială sistemică*

Avanafilul administrat ca vasodilatator poate să scadă tensiunea arterială sistemică. Dacă Spedra este utilizat în asocierie cu un alt medicament pentru scăderea tensiunii arteriale sistemice, efectele aditive pot conduce la hipotensiune arterială simptomatică (de exemplu, amețeli, vertij, sincopă sau lipotimie). În studiile clinice de fază III, nu a existat niciun eveniment de „hipotensiune arterială”, dar au fost observate episoade ocazionale de „amețeli” (vezi pct. 4.8). În studiile clinice de fază III, a fost

observat un episod de „sincopă” la administrarea placebo și un episod la administrarea a 100 mg de avanafil.

Pacienții cu obstrucții la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică, stenoză subaortică hipertrofică idiopatică) și cei cu afectare severă a controlului autonom al tensiunii sanguine pot prezenta o sensibilitate foarte crescută la acțiunea vasodilatatoarelor, inclusiv a avanafilului.

#### *Alfa-blocante*

Interacțiunile hemodinamice cu doxazosin și tamsulosin au fost studiate la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat cu două perioade. La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu doxazosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 2,5 mmHg și, respectiv, 6,0 mmHg. În total, 7 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4).

La pacienții care au primit tratament de stabilizare cu tamsulosin, în comparație cu placebo, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale sistolice în ortostatism și în decubit dorsal după administrarea dozei de avanafil a fost de 3,6 mmHg și, respectiv, 3,1 mmHg, iar 5 din 24 de subiecți au prezentat valori sau scăderi ale tensiunii arteriale față de valoarea de referință care au avut semnificație clinică potențială în urma administrării dozei de avanafil (vezi pct. 4.4). Nu a fost raportat niciun caz de sincopă sau alte evenimente adverse severe asociate cu scăderea tensiunii arteriale la nicio cohortă de subiecți.

#### *Medicamente antihipertensive, altele decât alfa-blocantele*

S-a efectuat un studiu clinic pentru a evalua efectul avanafilului asupra potențării efectelor de scădere a tensiunii arteriale a medicamentelor antihipertensive selectate (amlodipină și enalapril). Rezultatele au indicat o medie a scăderilor maxime ale tensiunii arteriale în decubit dorsal de 2/3 mmHg comparativ cu placebo în asociere cu enalaprilul și de 1/-1 mmHg în asociere cu amlodipina când avanafilul a fost administrat concomitent. S-a observat o diferență semnificativă statistic în scăderea maximă a tensiunii arteriale diastolice în decubit dorsal față de valoarea de referință numai la administrarea enalaprilului și avanafilului, care a revenit la valoarea de referință la 4 ore după administrarea dozei de avanafil. Din ambele cohorte, un subiect a manifestat o scădere a tensiunii arteriale fără să prezinte simptome de hipotensiune, care a revenit la normal într-o oră de la debut. Avanafilul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei, însă amlodipina a crescut expunerea maximă și totală la avanafil cu 28% și, respectiv, 60%.

#### *Alcool etilic*

Consumul de alcool în asociere cu avanafilul poate să crească potențialul de hipotensiune arterială simptomatică. Într-un studiu încrucișat, cu o singură doză și trei permutări, în care au fost evaluați subiecți sănătoși, media scăderilor maxime ale tensiunii arteriale diastolice a fost semnificativ mai mare după administrarea avanafilului în asociere cu alcoolul etilic decât după administrarea numai a avanafilului (3,2 mmHg) sau numai a alcoolului etilic (5,0 mmHg) (vezi pct. 4.4).

#### *Alte tratamente pentru disfuncția erectilă*

Nu au fost studiate siguranța și eficacitatea asocierilor dintre avanafil și alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncția erectilă (vezi pct. 4.4).

#### Efectele altor substanțe asupra avanafilului

Avanafilul este un substrat și este metabolizat în principal de CYP3A4. Studiile au arătat că medicamentele care inhibă CYP3A4 pot să crească expunerea la avanafil (vezi pct. 4.2).

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Ketoconazolul (400 mg pe zi), un inhibitor selectiv și foarte potent al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și a expunerii (ASC) de 3 ori și, respectiv, de 14 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Ritonavirul (600 mg de două ori pe zi), un inhibitor foarte potent al CYP3A4, care inhibă și CYP2C9, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 50 mg și creșterea ASC de aproximativ 2 ori și de

13 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 9 ore. Alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, voriconazol, claritromicină, nefazodonă, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir și telitromicină) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, este contraindicată administrarea concomitentă a avanafilului cu inhibitori potenți ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Eritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC de aproximativ 2 ori și, respectiv, de 3 ori și a prelungit timpul de înjumătățire al avanafilului la aproximativ 8 ore. Alți inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil) ar trebui să aibă efecte similare. În consecință, doza maximă recomandată de avanafil este de 100 mg, fără a o depăși o dată la 48 de ore în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A4 (vezi pct. 4.2).

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice, alți inhibitori ai CYP3A4, inclusiv sucul de grepfrut, ar putea duce la o creștere a expunerii la avanafil. Pacienții trebuie informați să evite sucul de grepfrut cu 24 de ore înainte de a lua avanafil.

#### *Substraturi ale CYP3A4*

Amlodipina (5 mg pe zi) a determinat creșterea valorii  $C_{max}$  a avanafilului utilizat în doză unică de 200 mg și a ASC cu aproximativ 28% și, respectiv, 60%. Aceste modificări ale expunerii nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu s-a observat niciun efect al dozei unice de avanafil asupra concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei.

Deși nu au fost studiate interacțiunile specifice ale avanafilului cu rivaroxaban și apixaban (ambele substraturi CYP3A4), nu se preconizează o interacțiune.

#### *Inductori ai citocromului P450*

Nu a fost evaluat efectul potențial al inductorilor CYP, în special al inductorilor CYP3A4 (de exemplu, bosentan, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și rifampicină), asupra farmacocineticii și eficacității avanafilului. Este contraindicată utilizarea concomitentă a avanafilului și a unui inductor al CYP deoarece acesta poate să scadă eficacitatea avanafilului.

#### Efectele avanafilului asupra altor medicamente

##### *Inhibiția citocromului P450*

În studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani, avanafilul a indicat un potențial neglijabil pentru interacțiunile dintre medicamente și CYP1A1/2, 2A6, 2B6 și 2E1. În plus, metabolii avanafilului (M4, M16 și M27) au demonstrat, de asemenea, o inhibare minimă a enzimelor CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4. Pe baza acestor date, nu se preconizează ca avanafilul să aibă un efect semnificativ asupra altor medicamente metabolizate de aceste enzime.

Deoarece datele *in vitro* au identificat interacțiunile potențiale dintre avanafil și enzimele CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 și 3A4, studiile clinice ulterioare care au folosit omeprazol, rosiglitazonă și desipramină nu au evidențiat interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu enzimele CYP 2C19, 2C8/9 și 2D6.

##### *Inducția citocromului P450*

Posibila inducție a avanafilului asupra CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 evaluată *in vitro* în hepatocitele umane primare nu a evidențiat nicio interacțiune potențială la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

##### *Transportori*

Rezultatele *in vitro* au demonstrat un potențial modest de acțiune pentru avanafil ca substrat P-gp sau ca inhibitor P-gp cu digoxina ca substrat la concentrații mai mici decât concentrația intestinală calculată. Nu este cunoscut potențialul avanafilului de a interfera cu transportul altor medicamente mediat de P-gp.

Pe baza datelor in vitro, la concentrații semnificative clinic avanafil ar putea fi un inhibitor al BCRP. La concentrații semnificative clinic avanafil nu este inhibitor al OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 și BSEP.

Nu este cunoscut impactul avanafilului asupra altor transportori.

#### *Riociguat*

Studii preclinice au arătat o scădere sistemică a presiunii sanguine când inhibitori PDE5 au fost combinați cu riociguat. În studiile clinice riociguat s-a dovedit a crește efectul hipotensiv al inhibitorilor PDE5. Nu există o dovadă evidentă a efectului clinic favorabil a combinației la populația studiată. Este contraindicată administrarea concomitentă a riociguat cu inhibitori PDE5, incluzând avanafil (vezi pct. 4.3).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Spedra nu este indicat să fie utilizat la femei.

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului la femeile gravide. Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Nu există date referitoare la utilizarea avanafilului în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau morfologiei spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

În cadrul unui studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, administrarea zilnică a doze orale de avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Spedra are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece în studiile clinice privind avanafilul au fost raportate amețeli și tulburări de vedere, pacienții trebuie să știe cum reacționează la administrarea Spedra înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al Spedra se bazează pe datele obținute de la 2566 de subiecți care au primit avanafil în timpul programului de dezvoltare clinică. Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice au fost cefalee, hiperemie facială, congestie nazală și sinusală și dursă. Evenimentele adverse generale și reacțiile adverse la subiecții tratați cu avanafil au fost mai frecvente la subiecții cu un indice al masei corporale (IMC) <25 (subiecți cu IMC normal).

În studiul clinic pe termen lung, procentajul pacienților care au prezentat reacții adverse a scăzut odată cu creșterea timpului de expunere.

#### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studii clinice controlate cu placebo, în conformitate cu convenția MedDRA privind frecvența: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ )

și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Infecții și infestări</b>			Gripă Rinofaringită
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Alergie sezonieră
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Gută
<b>Tulburări psihice</b>			Insomnie Ejaculare precoce Afect inadecvat
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Somnolență Cefalee de cauză sinusală	Hiperactivitate psihomotorie
<b>Tulburări oculare</b>		Vedere încețoșată	
<b>Tulburări cardiace</b>		Palpitații	Angină pectorală Tahicardie
<b>Tulburări vasculare</b>	Hiperemie facială	Bufeuri	Hipertensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Congestie nazală	Congestie sinusală Dispnee de efort	Rinoree Congestie a căilor respiratorii superioare Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Dispepsie Greață Vărsături Disconfort gastric	Xerostomie Gastrită Durere abdominală inferioară Diaree
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Erupecție cutanată
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dorsalgie Încordare musculară	Durere în flanc Mialgie Spasme musculare
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Polakiurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			Afecțiuni la nivelul penisului Erecție spontană a penisului Prurit genital
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală	Astenie Durere toracică Sindrom pseudogripal Edem periferic

<b>Reacții adverse (termen preferat de MedDRA)</b>			
<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<b>Investigații diagnostice</b>		Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice Electrocardiogramă anormală Creșterea frecvenței cardiace	Creșterea tensiunii arteriale Hematurie Murmur cardiac Creșterea valorilor antigenului specific prostatic Creșterea în greutate Creșterea concentrației plasmatică a bilirubinei Creșterea concentrației plasmatică a creatininei Creșterea temperaturii corporale

#### Descrierea unor reacții adverse selectate observate la alți inhibitori ai PDE5

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate neuropatia optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) și pierderea bruscă a auzului. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz (vezi pct. 4.4).

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, a fost raportat priapismul. În timpul studiilor clinice privind avanafilul, nu a fost raportat niciun caz.

Într-un număr mic de cazuri din studii post-autorizare și studii clinice efectuate cu alți inhibitori ai PDE5, au fost raportate hematurie, hematospermie și hemoragie peniană.

Hipotensiunea arterială a fost raportată post-autorizare cu alți inhibitori ai PDE5, iar amețeala, un simptom produs frecvent de tensiunea arterială scăzută, a fost raportată în studii clinice cu avanafil (vezi pct. 4.5).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La subiecții sănătoși au fost administrate doze unice de până la 800 mg de avanafil, iar pacienților li s-au administrat doze zilnice multiple de până la 300 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici, dar ratele de incidență și severitate au crescut.

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri standard de susținere în funcție de necesități. Nu se preconizează ca dializa renală să accelereze clearance-ul, deoarece avanafilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și nu se elimină prin urină.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile.  
Codul ATC: G04BE10.

### Mecanism de acțiune

Avanafilul este un inhibitor înalt selectiv, potent și reversibil al fosfodiesterazei de tip 5 cu specificitate pentru guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de avanafil produce creșterea valorilor GMPc în corpul cavernos din penis. Aceasta determină relaxarea mușchilor netezi și afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Avanafilul nu are niciun efect în absența stimulării sexuale.

### Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au evidențiat că avanafilul are selectivitate mare pentru PDE5. Efectul acestuia asupra PDE5 este mai puternic decât asupra altor fosfodiesteraze cunoscute (de > 100 ori decât pentru PDE6; de > 1 000 ori decât pentru PDE4, PDE8 și PDE10; de > 5 000 ori decât pentru PDE2 și PDE7; de > 10 000 ori decât pentru PDE1, PDE3, PDE9 și PDE11). Avanafilul este de > 100 ori mai puternic pentru PDE5 decât pentru PDE6, care se găsește în retină și este responsabil de fototransducție. Selectivitatea de aproximativ 20 000 ori mai mare pentru PDE5 față de PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge, este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în controlul contractilității cardiace.

În cadrul unui studiu de pletismografie peniană (RigiScan), avanafilul administrat în doză de 200 mg a determinat, la unii bărbați, erecții considerate suficiente pentru penetrare (60% rigiditate conform RigiScan) încă din primele 20 de minute după administrarea dozei, iar răspunsul global la avanafil al acestor pacienți a fost semnificativ din punct de vedere statistic, comparativ cu placebo, într-un interval de 20-40 de minute după administrare.

### Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul studiilor clinice, a fost evaluat efectul avanafilului asupra capacității bărbaților cu disfuncție erectilă de a obține și de a menține erecții suficiente pentru un act sexual satisfăcător. Avanafilul a fost evaluat în 4 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu grup paralel, pe o durată de până la 3 luni la populația generală cu disfuncție erectilă, la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau 2 și disfuncție erectilă și la pacienți cu disfuncție erectilă în urma prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali erectori. Al 4-lea studiu a investigat debutul acțiunii avanafil la două doze (100 și 200 mg) relevat de proporția pe subiect de încercări sexuale rezultate cu finalizarea satisfăcătoare a actului sexual. Un total de 1774 de pacienți au primit avanafil, care a fost administrat, după caz, în doze de 50 mg (un studiu), 100 mg și respectiv 200 mg (patru studii). Pacienților li s-a indicat să ia o doză din medicamentul studiat cu aproximativ 30 de minute înainte de începerea activității sexuale. În al patrulea studiu, pacienții au fost încurajați să încerce raportul sexual la aproximativ 15 minute de la administrare, pentru a evalua debutul efectului erectogen al avanafil, pe baza criteriului necesității, la doze de 100 și 200 mg.

În plus, un subgrup de pacienți a fost inclus într-un studiu deschis de extensie, în care avanafilul a fost administrat pe o perioadă de cel puțin 6 luni la 493 de pacienți și de cel puțin 12 luni la 153 de pacienți. Inițial, pacienții au primit avanafil 100 mg și, în orice moment din timpul studiului, aceștia au putut solicita creșterea dozei de avanafil la 200 mg sau scăderea la 50 mg, în funcție de răspunsul individual la tratament.

În toate studiile, s-a observat ameliorarea semnificativă din punct de vedere statistic a tuturor obiectivelor primare ale eficacității la toate cele trei doze de avanafil, comparativ cu placebo. Aceste diferențe s-au menținut pe parcursul tratamentului pe termen lung (conform studiilor, la populația generală cu disfuncție erectilă, la diabeticii cu disfuncție erectilă și la bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu preservarea nervilor bilaterali și în studiul de extensie în regim deschis).

La populația generală cu disfuncție erectilă, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 47%, 58% și 59% pentru grupele care au primit avanafil de 50 mg, 100 mg și respectiv 200 mg, comparativ cu aproximativ 28% pentru grupele care au primit placebo.

La bărbații cu diabet zaharat de tip 1 sau 2, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 34% și 40% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 21% pentru grupul care a primit placebo.

La bărbații cu disfuncție erectilă ca urmare a prostatectomiei radicale cu prezervarea nervilor bilaterali erectori, procentul mediu de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost de aproximativ 23% și 26% în cazul grupelor cărora li s-a administrat avanafil de 100 mg și, respectiv, 200 mg, comparativ cu aproximativ 9% pentru grupul care a primit placebo.

În studiul Time to onset (timp de debut al acțiunii) avanafil a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în variabila de eficacitate primară (media pe proporția de subiecți cu răspunsuri de succes pe unitatea de timp după administrarea dozei, Sexual Encounter Profile 3 - SEP3), comparativ cu placebo, care rezultă în succesul actului sexual în 24,71% din încercările pentru doza de 100 mg și 28,18% pentru doza de 200 mg la aproximativ 15 minute după dozare, comparativ cu 13,78% pentru placebo.

În toate studiile pivot efectuate cu avanafil, procentul de încercări care au dus la un act sexual reușit a fost semnificativ mai mare pentru toate dozele de avanafil, comparativ cu placebo, în ceea ce privește încercările făcute la toate intervalele de timp studiate după primirea dozei.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Spedra la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile (pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Avanafilul se absoarbe rapid după administrarea orală, cu un  $T_{max}$  mediu de 30 până la 45 de minute. Valorile farmacocinetice ale avanafilului se modifică proporțional cu doza în intervalul de dozaj recomandat. Eliminarea se face predominant prin metabolizare la nivel hepatic (în principal de CYP3A4). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol și ritonavir) este asociată cu creșterea expunerii plasmatice a avanafilului (vezi pct. 4.5). Avanafilul are un timp final de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 6-17 ore.

### Absorbție

Avanafilul se absoarbe rapid. Concentrațiile plasmatice maxime observate sunt atinse în 0,5 până la 0,75 ore de la administrarea orală a dozei în condiții de repaus alimentar. Atunci când avanafilul este administrat concomitent cu o masă bogată în lipide, viteza de absorbție scade cu o creștere medie a  $T_{max}$  de 1,25 ore și cu o reducere medie a  $C_{max}$  de 39% (200 mg). Nu a fost observat niciun efect asupra gradului de expunere (ASC). Se consideră că modificările scăzute ale  $C_{max}$  de avanafil au o semnificație clinică minimă.

### Distribuție

Avanafilul se leagă în proporție de aproximativ 99% de proteine plasmatice. Legarea de proteine este independentă de concentrațiile totale ale substanței active, de vârstă și de condiția funcției renale și hepatice. Nu s-a demonstrat că avanafilul se acumulează în plasmă atunci când este administrat în doză de 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile. Pe baza determinării cantității de avanafil din sperma voluntarilor sănătoși la 45-90 de minute după administrare, în sperma pacienților poate apărea o cantitate mai mică de 0,0002% din doza administrată.

### Metabolizare

Avanafilul este metabolizat predominant de izoenzimele microzomale hepatice CYP3A4 (calea principală) și CYP2C9 (calea secundară). Concentrațiile plasmatice ale metabolizilor circulanți principali, M4 și M16, sunt de aproximativ 23% și, respectiv, 29% față de substanța activă de bază. Metabolitul M4 prezintă un profil de selectivitate pentru fosfodiesterază similar cu cel al avanafilului



și o potență de inhibare a PDE5 *in vitro* de 18% din cea a avanafilului. Prin urmare, M4 însumează aproximativ 4% din activitatea farmacologică totală. Metabolitul M16 a fost inactiv față de PDE5.

### Eliminare

La om, avanafilul este metabolizat în proporție mare. După administrarea orală, avanafilul este excretat sub formă de metaboliți predominant prin materiile fecale (aproximativ 63% din doza administrată oral) și într-o proporție mai mică prin urină (aproximativ 21% din doza administrată oral).

### Alte grupe speciale de pacienți

#### *Bărbați în vârstă*

Pacienții în vârstă (65 de ani sau mai mult) au prezentat o expunere comparabilă celei observate la pacienții mai tineri (18-45 de ani). Totuși, datele privind subiecții cu vârsta mai mare de 70 de ani sunt limitate.

#### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de 200 mg de avanafil la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/minut) și moderată (clearance-ul creatininei  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/minut), farmacocinetica avanafilului nu s-a modificat. Nu există date disponibile privind subiecții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal, care necesită hemodializă.

#### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la avanafil a subiecților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) a fost comparabilă cu expunerea la subiecții cu funcție hepatică normală atunci când a fost administrată o doză unică de 200 mg de avanafil.

Expunerea la 4 ore după administrarea dozei a fost mai mică la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală, după administrarea unei doze de 200 mg. Concentrația maximă și expunerea au fost similare celor observate după ce subiecții cu funcție hepatică normală au primit o doză eficientă de 100 mg de avanafil.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, au fost observate o scădere a fertilității și a motilității spermei, perturbarea ciclurilor estrale și un procent crescut de anomalii ale spermei la administrarea unei doze de 1 000 mg/kg și zi, o doză care a determinat, de asemenea, toxicitate parentală la masculii și femelele care au primit tratament. Nu au fost observate efecte asupra fertilității sau parametrilor spermei la doze de până la 300 mg/kg și zi (la șobolanii masculi, ASC pentru fracțiunea nelegată calculată la doza respectivă a evidențiat o expunere de 9 ori mai mare decât la om pentru doza de 200 mg). Nu au fost observate alterări ale funcției testiculare corelate cu tratamentul la șoarece sau șobolan cărora li s-au administrat doze de până la 600 sau 1 000 mg/kg și zi timp de 2 ani și nu au fost observate alterări ale funcției testiculare la câinii tratați cu avanafil timp de 9 luni, la expuneri de 110 ori față de expunerea la om, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

La femelele gestante de șobolan, nu a fost observată nicio dovadă de teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 300 mg/kg și zi (de aproximativ 15 ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$  comparativ cu un subiect de 60 de kg). La o doză de toxicitate maternă de 1 000 mg/kg și zi (de aproximativ 49 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), s-a observat scăderea greutateii corporale fetale, fără semne de teratogenitate. La femelele gestante de iepuri, nu s-a observat teratogenicitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate la doze de până la 240 mg/kg și zi (de aproximativ 23 de ori mai mare decât DMRO pe baza  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). În studiul la iepure, a fost observată toxicitate maternă la 240 mg/kg și zi.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și postnatală la șobolan, puii au evidențiat scăderi de greutate corporală la o doză de 300 mg/kg și zi și mai mare (de aproximativ 15 ori mai mari decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>) și dezvoltare tardivă a aparatului reproducător la o doză de 600 mg/kg și zi (de aproximativ 29 de ori mai mare decât DMRO pe baza mg/m<sup>2</sup>).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Manitol  
Acid fumaric  
Hidroxiopropilceluloză  
Hidroxiopropilceluloză slab substituită  
Carbonat de calciu  
Stearat de magneziu  
Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC-PCTFE/Al a câte 2, 4, 8 și 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/13/841/008-011

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Iunie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

sau

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de șase luni de la autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 50 mg comprimate  
avanafil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține avanafil 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

4 comprimate  
8 comprimate  
12 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spedra 50 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 50 mg comprimate  
avanafil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 100 mg comprimate  
avanafil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține avanafil 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

2 comprimate  
4 comprimate  
8 comprimate  
12 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spedra 100 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 100 mg comprimate  
avanafil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 200 mg comprimate  
avanafil

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține avanafil 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

4 comprimate  
8 comprimate  
12 comprimate  
2 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Spedra 200 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Spedra 200 mg comprimate  
avanafil

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Spedra 50 mg comprimate

Avanafil

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra
3. Cum să luați Spedra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spedra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează**

Spedra conține substanța activă avanafil. Aceasta aparține grupului de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5). Spedra este utilizat pentru tratamentul bărbaților adulți care suferă de disfuncție erectilă (cunoscută și ca impotență). Această afecțiune constă în lipsa sau în imposibilitatea menținerii penisului întărit, în erecție, în mod adecvat pentru desfășurarea activității sexuale

Spedra acționează ajutând vasele de sânge din penis să se relaxeze. Acest lucru crește fluxul de sânge în penis, ajutând la menținerea acestuia întărit și în erecție atunci când există un stimul sexual. Spedra nu vă vindecă afecțiunea.

Este important să rețineți că Spedra acționează numai dacă sunteți stimulat sexual. Trebuie ca dumneavoastră și partenera dumneavoastră să vă angajați în preludiu – ca și cum nu ați lua niciun medicament pentru disfuncția erectilă.

Spedra nu vă va fi de ajutor dacă nu aveți disfuncție erectilă. Spedra nu este destinat utilizării la femei.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra**

##### **Nu luați Spedra:**

- dacă sunteți alergic la avanafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă luați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), cum este nitritul de amid sau trinitratul de gliceril. Spedra poate să intensifice efectele acestor medicamente și să determine o scădere severă a tensiunii arteriale.

- dacă luați medicamente utilizate pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavirul, indinavirul, saquinavirul, nelfinavirul sau atazanavirul
- dacă luați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicină sau telitromicină
- dacă aveți o afecțiune gravă a inimii
- dacă ați avut un accident vascular cerebral sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
- dacă aveți tensiune arterială scăzută sau tensiune arterială crescută și necontrolată cu ajutorul medicamentelor
- dacă aveți dureri în piept (angină pectorală) sau manifestați dureri în piept în timpul activității sexuale
- dacă aveți o afecțiune hepatică sau renală gravă
- dacă ați suferit de pierderea vederii la un ochi din cauza fluxului sanguin insuficient la nivelul ochilor [neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)]
- dacă aveți anumite tulburări de vedere grave în antecedentele familiale (cum este retinita pigmentară).
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (adică presiune sanguină ridicată în plămâni) și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (adică presiune sanguină ridicată ca urmare formării cheagurilor de sânge). S-a dovedit că inhibitorii PDE5 cresc efectul hipotensiv al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau aveți nelămuriri, consultați medicul.

Nu luați Spedra dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Spedra.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți afecțiuni ale inimii. Poate fi riscant să întrețineți o activitate sexuală
- dacă suferiți de „priapism”, care reprezintă o erecție persistentă ce durează 4 ore sau mai mult. Aceasta poate să survină la bărbați cu o afecțiune precum siclemie, mielom multiplu sau leucemie.
- dacă aveți o afecțiune fizică care afectează forma penisului (cum sunt angularea, boala Peyronie sau fibroza corpului cavernos)
- dacă aveți tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Tulburări de vedere sau auz

Unii bărbați care utilizează medicamente precum Spedra au manifestat tulburări de vedere și auz – pentru mai multe detalii, vezi „Reacții adverse grave” de la pct. 4. Nu se știe dacă aceste tulburări sunt direct legate de Spedra, de alte boli de care puteți suferi sau de o combinație de factori.

### **Copii și adolescenți**

Spedra nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Spedra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar pentru că Spedra poate afecta modul în care acționează alte medicament. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Spedra.

În mod deosebit, informați-vă medicul și nu luați Spedra dacă utilizați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), precum nitritul de amidon sau trinitratul de gliceril. S-a demonstrat că Spedra determină intensificarea efectelor acestor medicamente și scăderea severă a

tensiunii arteriale. De asemenea, nu luați Spedra dacă utilizați medicamente pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir sau atazanavir, sau dacă utilizați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicina sau telitromicina (vezi începutul pct. 2 la „Nu luați Spedra”).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- așa-numitele „alfa-blocante” – pentru tratamentul afecțiunilor de prostată sau pentru scăderea tensiunii arteriale mari
- medicamente pentru bătăi neregulate ale inimii („aritmie”), cum sunt chinidina, procainamida, amiodarona sau sotalolul
- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor, cum este eritromicina
- fenobarbital sau primidonă – pentru tratarea epilepsiei
- carbamazepină – pentru tratarea epilepsiei, pentru stabilizarea dispoziției sau pentru tratarea anumitor tipuri de durere
- alte medicamente care pot reduce descompunerea Spedra în organism („inhibitori moderați ai CYP3A4”), inclusiv amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil
- riociguat

Nu utilizați Spedra în asociere cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă, cum sunt sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Fertilitatea**

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau structurii spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

Administrarea orală repetată a avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **Spedra împreună cu băuturi și alcool**

Sucul de grepfrut poate crește expunerea la medicament și trebuie evitat cu 24 de ore înainte de a lua Spedra.

Consumul de alcool concomitent cu administrarea Spedra vă poate crește frecvența inimii și vă poate reduce tensiunea arterială. Este posibil să aveți amețeli (mai ales când vă ridicați în picioare), dureri de cap sau să simțiți în piept bătăi puternice de inimă (palpitații). De asemenea, consumul de alcool poate să vă scadă capacitatea de a obține o erecție.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Spedra poate determina amețeli sau tulburări de vedere. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu utilizați bicicleta și nu folosiți unelte sau utilaje.

## **3. Cum să luați Spedra**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este un comprimat de 100 mg, după caz. Nu trebuie să luați Spedra mai mult de o dată pe zi. S-ar putea să vi se recomande doza de un comprimat de 200 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea slabă pentru dumneavoastră sau doza de un comprimat de 50 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea puternică pentru dumneavoastră. De asemenea, ajustările dozei pot fi necesare dacă Spedra este utilizat în asociere cu anumite alte medicamente. Dacă luați un medicament cum ar fi eritromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir sau verapamil („inhibitori moderați ai CYP3A4”), doza recomandată de Spedra este un comprimat de 100 mg, cu un interval de cel puțin 2 zile între doze.

Trebuie să luați Spedra cu aproximativ 30 de minute înainte să întrețineți un act sexual. Rețineți că Spedra vă ajută să obțineți erecția doar dacă sunteți stimulat sexual.

Spedra poate fi luat cu sau fără alimente; dacă este luat cu alimente, este posibil ca acțiunea acestuia să se producă mai încet.

#### **Dacă luați mai mult Spedra decât trebuie**

Dacă luați o doză prea mare de Spedra, adresați-vă imediat medicului. Puteți prezenta mai multe reacții adverse decât în mod normal, care pot fi mai grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

**Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:**

- o erecție persistentă („priapism”). Dacă aveți o erecție care durează mai mult de 4 ore, aceasta trebuie tratată urgent; în caz contrar, penisul vă poate fi afectat pe termen lung (inclusiv capacitatea de a mai obține erecții).
- vedere încețoșată.
- scăderea sau pierderea bruscă a vederii la unul sau la ambii ochi.
- scăderea sau pierderea bruscă a auzului (de asemenea, uneori puteți să manifestați amețeli sau țiuit în urechi).

Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

##### **Alte reacții adverse cuprind:**

###### **Frecvente (pot afecta 1 din 10 persoane)**

- dureri de cap
- înroșirea feței
- congestie nazală

###### **Mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)**

- senzație de amețală
- senzație de somnolență sau extenuare
- congestie sinusală

- dureri de spate
- bufeuri
- senzație de sufocare la efort
- bătaii de inimă neregulate observate la efectuarea unei monitorizări a activității cardiace (ECG)
- creșterea frecvenței bățăilor inimii
- bătaii de inimă puternice pe care le puteți simți în piept (palpitații)
- indigestie, senzație sau stare de rău la stomac
- vedere încețoșată
- valoare mare a enzimelor ficatului

#### **Rare (pot afecta 1 din 1 000 de persoane)**

- gripă
- manifestări asemănătoare gripei
- nas înfundat sau cu secreții abundente
- febra fânului
- congestie nazală, sinusală sau a părților superioare ale căilor respiratorii prin care aerul ajunge în plămâni
- gută
- tulburări de somn (insomnie)
- ejaculare precoce
- sentiment ciudat
- sentimentul că nu puteți sta liniștit
- durere în piept
- durere gravă în piept
- bătaii rapide ale inimii
- tensiune arterială crescută
- gură uscată
- dureri de stomac sau arsuri la stomac
- durere sau disconfort în partea inferioară a abdomenului
- diaree
- erupție cutanată trecătoare
- durere în zona inferioară a spatelui sau în partea laterală de jos a pieptului
- dureri de lungă durată sau dureri ale mușchilor
- spasme musculare
- urinări frecvente
- afecțiuni la nivelul penisului
- erecție spontană fără stimulare sexuală
- mâncărimi în zona genitală
- stare permanentă de slăbiciune sau de oboseală
- umflarea picioarelor sau a încheieturilor
- tensiune arterială crescută
- urină roșie sau roz, sânge în urină
- sunete anormale suplimentare ale inimii
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru un test al prostatei numit „PSA”
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru bilirubină, o substanță chimică produsă în urma descompunerii normale a celulelor roșii din sânge
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru creatinină, o substanță chimică excretată în urină și o măsură a funcției rinichilor
- creșterea în greutate
- febră
- sângerare nazală

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Spedra**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Spedra**

- Substanța activă este avanafil. Fiecare comprimat conține avanafil 50 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid fumaric, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, carbonat de calciu, stearat de magneziu și oxid galben de fier (E172).

### **Cum arată Spedra și conținutul ambalajului**

Spedra se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „50” pe o față. Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin câte 4, 8 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricanții**

Deținătorul autorizației de punere pe piață  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

Fabricanții  
Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Germania

**sau**

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

## **Franța**

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

### **Belgiaë/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

### **España**

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

### **France**

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

### **Hrvatska**

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

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

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



**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Spedra 100 mg comprimate

Avanafil

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra
3. Cum să luați Spedra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spedra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează**

Spedra conține substanța activă avanafil. Aceasta aparține grupului de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5). Spedra este utilizat pentru tratamentul bărbaților adulți care suferă de disfuncție erectilă (cunoscută și ca impotență). Această afecțiune constă în lipsa sau în imposibilitatea menținerii penisului întărit, în erecție, în mod adecvat pentru desfășurarea activității sexuale

Spedra acționează ajutând vasele de sânge din penis să se relaxeze. Acest lucru crește fluxul de sânge în penis, ajutând la menținerea acestuia întărit și în erecție atunci când există un stimul sexual. Spedra nu vă vindecă afecțiunea.

Este important să rețineți că Spedra acționează numai dacă sunteți stimulat sexual. Trebuie ca dumneavoastră și partenera dumneavoastră să vă angajați în preludiu – ca și cum nu ați lua niciun medicament pentru disfuncția erectilă.

Spedra nu vă va fi de ajutor dacă nu aveți disfuncție erectilă. Spedra nu este destinat utilizării la femei.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra**

##### **Nu luați Spedra:**

- dacă sunteți alergic la avanafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă luați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), cum este nitritul de amid sau trinitratul de gliceril. Spedra poate să intensifice efectele acestor medicamente și să determine o scădere severă a tensiunii arteriale.

- dacă luați medicamente utilizate pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavirul, indinavirul, saquinavirul, nelfinavirul sau atazanavirul
- dacă luați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicină sau telitromicină
- dacă aveți o afecțiune gravă a inimii
- dacă ați avut un accident vascular cerebral sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
- dacă aveți tensiune arterială scăzută sau tensiune arterială crescută și necontrolată cu ajutorul medicamentelor
- dacă aveți dureri în piept (angină pectorală) sau manifestați dureri în piept în timpul activității sexuale
- dacă aveți o afecțiune hepatică sau renală gravă
- dacă ați suferit de pierderea vederii la un ochi din cauza fluxului sanguin insuficient la nivelul ochilor [neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)]
- dacă aveți anumite tulburări de vedere grave în antecedentele familiale (cum este retinita pigmentară).
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (adică presiune sanguină ridicată în plămâni) și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (adică presiune sanguină ridicată ca urmare formării cheagurilor de sânge). S-a dovedit că inhibitorii PDE5 cresc efectul hipotensiv al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau aveți nelămuriri, consultați medicul.

Nu luați Spedra dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Spedra.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți afecțiuni ale inimii. Poate fi riscant să întrețineți o activitate sexuală
- dacă suferiți de „priapism”, care reprezintă o erecție persistentă ce durează 4 ore sau mai mult. Aceasta poate să survină la bărbați cu o afecțiune precum siclemie, mielom multiplu sau leucemie.
- dacă aveți o afecțiune fizică care afectează forma penisului (cum sunt angularea, boala Peyronie sau fibroza corpului cavernos)
- dacă aveți tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Tulburări de vedere sau auz

Unii bărbați care utilizează medicamente precum Spedra au manifestat tulburări de vedere și auz – pentru mai multe detalii, vezi „Reacții adverse grave” de la pct. 4. Nu se știe dacă aceste tulburări sunt direct legate de Spedra, de alte boli de care puteți suferi sau de o combinație de factori.

### **Copii și adolescenți**

Spedra nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Spedra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar pentru că Spedra poate afecta modul în care acționează alte medicament. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Spedra.

În mod deosebit, informați-vă medicul și nu luați Spedra dacă utilizați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), precum nitritul de amil sau trinitratul de gliceril. S-a demonstrat că Spedra determină intensificarea efectelor acestor medicamente și scăderea severă a

tensiunii arteriale. De asemenea, nu luați Spedra dacă utilizați medicamente pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir sau atazanavir, sau dacă utilizați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicina sau telitromicina (vezi începutul pct. 2 la „Nu luați Spedra”).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- așa-numitele „alfa-blocante” – pentru tratamentul afecțiunilor de prostată sau pentru scăderea tensiunii arteriale mari
- medicamente pentru bătăi neregulate ale inimii („aritmie”), cum sunt chinidina, procainamida, amiodarona sau sotalolul
- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor, cum este eritromicina
- fenobarbital sau primidonă – pentru tratarea epilepsiei
- carbamazepină – pentru tratarea epilepsiei, pentru stabilizarea dispoziției sau pentru tratarea anumitor tipuri de durere
- alte medicamente care pot reduce descompunerea Spedra în organism („inhibitori moderați ai CYP3A4”), inclusiv amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil
- riociguat

Nu utilizați Spedra în asociere cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă, cum sunt sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Fertilitatea**

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau structurii spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

Administrarea orală repetată a avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **Spedra împreună cu băuturi și alcool**

Sucul de grepfrut poate crește expunerea la medicament și trebuie evitat cu 24 de ore înainte de a lua Spedra.

Consumul de alcool concomitent cu administrarea Spedra vă poate crește frecvența inimii și vă poate reduce tensiunea arterială. Este posibil să aveți amețeli (mai ales când vă ridicați în picioare), dureri de cap sau să simțiți în piept bătăi puternice de inimă (palpitații). De asemenea, consumul de alcool poate să vă scadă capacitatea de a obține o erecție.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Spedra poate determina amețeli sau tulburări de vedere. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu utilizați bicicleta și nu folosiți unelte sau utilaje.

## **3. Cum să luați Spedra**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este un comprimat de 100 mg, după caz. Nu trebuie să luați Spedra mai mult de o dată pe zi. S-ar putea să vi se recomande doza de un comprimat de 200 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea slabă pentru dumneavoastră sau doza de un comprimat de 50 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea puternică pentru dumneavoastră. De asemenea, ajustările dozei pot fi necesare dacă Spedra este utilizat în asociere cu anumite alte medicamente. Dacă luați un medicament cum ar fi eritromicină, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir sau verapamil („inhibitori moderați ai CYP3A4”), doza recomandată de Spedra este un comprimat de 100 mg, cu un interval de cel puțin 2 zile între doze.

Trebuie să luați Spedra cu aproximativ 15 până la 30 de minute înainte să întrețineți un act sexual. Rețineți că Spedra vă ajută să obțineți erecția doar dacă sunteți stimulat sexual.

Spedra poate fi luat cu sau fără alimente; dacă este luat cu alimente, este posibil ca acțiunea acestuia să se producă mai încet.

#### **Dacă luați mai mult Spedra decât trebuie**

Dacă luați o doză prea mare de Spedra, adresați-vă imediat medicului. Puteți prezenta mai multe reacții adverse decât în mod normal, care pot fi mai grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

**Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:**

- o erecție persistentă („priapism”). Dacă aveți o erecție care durează mai mult de 4 ore, aceasta trebuie tratată urgent; în caz contrar, penisul vă poate fi afectat pe termen lung (inclusiv capacitatea de a mai obține erecții).
- vedere încețoșată.
- scăderea sau pierderea bruscă a vederii la unul sau la ambii ochi.
- scăderea sau pierderea bruscă a auzului (de asemenea, uneori puteți să manifestați amețeli sau țiuit în urechi).

Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

##### **Alte reacții adverse cuprind:**

###### **Frecvente (pot afecta 1 din 10 persoane)**

- dureri de cap
- înroșirea feței
- congestie nazală

###### **Mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)**

- senzație de amețelă
- senzație de somnolență sau extenuare
- congestie sinusală
- dureri de spate

- bufeuri
- senzație de sufocare la efort
- bătaie de inimă neregulate observate la efectuarea unei monitorizări a activității cardiace (ECG)
- creșterea frecvenței bătailor inimii
- bătaie de inimă puternice pe care le puteți simți în piept (palpitații)
- indigestie, senzație sau stare de rău la stomac
- vedere încețoșată
- valoare mare a enzimelor ficatului

#### **Rare (pot afecta 1 din 1 000 de persoane)**

- gripă
- manifestări asemănătoare gripei
- nas înfundat sau cu secreții abundente
- febra fânului
- congestie nazală, sinusală sau a părților superioare ale căilor respiratorii prin care aerul ajunge în plămâni
- gută
- tulburări de somn (insomnie)
- ejaculare precoce
- sentiment ciudat
- sentimentul că nu puteți sta liniștit
- durere în piept
- durere gravă în piept
- bătaie rapide ale inimii
- tensiune arterială crescută
- gură uscată
- dureri de stomac sau arsuri la stomac
- durere sau disconfort în partea inferioară a abdomenului
- diaree
- erupție cutanată trecătoare
- durere în zona inferioară a spatelui sau în partea laterală de jos a pieptului
- dureri de lungă durată sau dureri ale mușchilor
- spasme musculare
- urinări frecvente
- afecțiuni la nivelul penisului
- erecție spontană fără stimulare sexuală
- mâncărimi în zona genitală
- stare permanentă de slăbiciune sau de oboseală
- umflarea picioarelor sau a încheieturilor
- tensiune arterială crescută
- urină roșie sau roz, sânge în urină
- sunete anormale suplimentare ale inimii
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru un test al prostatei numit „PSA”
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru bilirubină, o substanță chimică produsă în urma descompunerii normale a celulelor roșii din sânge
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru creatinină, o substanță chimică excretată în urină și o măsură a funcției rinichilor
- creșterea în greutate
- febră
- sângerare nazală

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Spedra**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Spedra**

- Substanța activă este avanafil. Fiecare comprimat conține avanafil 100 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid fumaric, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, carbonat de calciu, stearat de magneziu și oxid galben de fier (E172).

### **Cum arată Spedra și conținutul ambalajului**

Spedra se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „100” pe o față. Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin câte 2, 4, 8 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricanții**

Deținătorul autorizației de punere pe piață  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

Fabricanții  
Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Germania

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**Belgia/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## Prospect: Informații pentru pacient

### Spedra 200 mg comprimate

Avanafil

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra
3. Cum să luați Spedra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Spedra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Spedra și pentru ce se utilizează**

Spedra conține substanța activă avanafil. Aceasta aparține grupului de medicamente numite inhibitori ai fosfodiesterazei de tip 5 (PDE5). Spedra este utilizat pentru tratamentul bărbaților adulți care suferă de disfuncție erectilă (cunoscută și ca impotență). Această afecțiune constă în lipsa sau în imposibilitatea menținerii penisului întărit, în erecție, în mod adecvat pentru desfășurarea activității sexuale

Spedra acționează ajutând vasele de sânge din penis să se relaxeze. Acest lucru crește fluxul de sânge în penis, ajutând la menținerea acestuia întărit și în erecție atunci când există un stimul sexual. Spedra nu vă vindecă afecțiunea.

Este important să rețineți că Spedra acționează numai dacă sunteți stimulat sexual. Trebuie ca dumneavoastră și partenera dumneavoastră să vă angajați în preludiu – ca și cum nu ați lua niciun medicament pentru disfuncția erectilă.

Spedra nu vă va fi de ajutor dacă nu aveți disfuncție erectilă. Spedra nu este destinat utilizării la femei.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Spedra**

##### **Nu luați Spedra:**

- dacă sunteți alergic la avanafil sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă luați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), cum este nitritul de amid sau trinitratul de gliceril. Spedra poate să intensifice efectele acestor medicamente și să determine o scădere severă a tensiunii arteriale.

- dacă luați medicamente utilizate pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavirul, indinavirul, saquinavirul, nelfinavirul sau atazanavirul
- dacă luați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicină sau telitromicină
- dacă aveți o afecțiune gravă a inimii
- dacă ați avut un accident vascular cerebral sau infarct miocardic în ultimele 6 luni
- dacă aveți tensiune arterială scăzută sau tensiune arterială crescută și necontrolată cu ajutorul medicamentelor
- dacă aveți dureri în piept (angină pectorală) sau manifestați dureri în piept în timpul activității sexuale
- dacă aveți o afecțiune hepatică sau renală gravă
- dacă ați suferit de pierderea vederii la un ochi din cauza fluxului sanguin insuficient la nivelul ochilor [neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN)]
- dacă aveți anumite tulburări de vedere grave în antecedentele familiale (cum este retinita pigmentară).
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (adică presiune sanguină ridicată în plămâni) și hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (adică presiune sanguină ridicată ca urmare formării cheagurilor de sânge). S-a dovedit că inhibitorii PDE5 cresc efectul hipotensiv al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau aveți nelămuriri, consultați medicul.

Nu luați Spedra dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Spedra.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți afecțiuni ale inimii. Poate fi riscant să întrețineți o activitate sexuală
- dacă suferiți de „priapism”, care reprezintă o erecție persistentă ce durează 4 ore sau mai mult. Aceasta poate să survină la bărbați cu o afecțiune precum siclemie, mielom multiplu sau leucemie.
- dacă aveți o afecțiune fizică care afectează forma penisului (cum sunt angularea, boala Peyronie sau fibroza corpului cavernos)
- dacă aveți tulburări de sângerare sau ulcer peptic activ.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### Tulburări de vedere sau auz

Unii bărbați care utilizează medicamente precum Spedra au manifestat tulburări de vedere și auz – pentru mai multe detalii, vezi „Reacții adverse grave” de la pct. 4. Nu se știe dacă aceste tulburări sunt direct legate de Spedra, de alte boli de care puteți suferi sau de o combinație de factori.

### **Copii și adolescenți**

Spedra nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Spedra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar pentru că Spedra poate afecta modul în care acționează alte medicament. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Spedra.

În mod deosebit, informați-vă medicul și nu luați Spedra dacă utilizați medicamente care conțin „nitrați” pentru dureri în piept (angină pectorală), precum nitritul de amidon sau trinitratul de gliceril. S-a demonstrat că Spedra determină intensificarea efectelor acestor medicamente și scăderea severă a

tensiunii arteriale. De asemenea, nu luați Spedra dacă utilizați medicamente pentru tratamentul HIV sau SIDA, cum sunt ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir sau atazanavir, sau dacă utilizați medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice, cum sunt ketoconazol, itraconazol sau voriconazol, sau anumite antibiotice pentru tratamentul infecțiilor bacteriene, cum sunt claritromicina sau telitromicina (vezi începutul pct. 2 la „Nu luați Spedra”).

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- așa-numitele „alfa-blocante” – pentru tratamentul afecțiunilor de prostată sau pentru scăderea tensiunii arteriale mari
- medicamente pentru bătăi neregulate ale inimii („aritmie”), cum sunt chinidina, procainamida, amiodarona sau sotalolul
- antibiotice pentru tratamentul infecțiilor, cum este eritromicina
- fenobarbital sau primidonă – pentru tratarea epilepsiei
- carbamazepină – pentru tratarea epilepsiei, pentru stabilizarea dispoziției sau pentru tratarea anumitor tipuri de durere
- alte medicamente care pot reduce descompunerea Spedra în organism („inhibitori moderați ai CYP3A4”), inclusiv amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir și verapamil
- riociguat

Nu utilizați Spedra în asociere cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă, cum sunt sildenafilul, tadalafilul sau vardenafilul.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Spedra. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Fertilitatea**

Nu a fost observat niciun efect asupra motilității sau structurii spermatozoizilor după administrarea orală a dozelor unice de 200 mg de avanafil la voluntari sănătoși.

Administrarea orală repetată a avanafil 100 mg pe o perioadă de 26 săptămâni la voluntari sănătoși și la bărbați adulți cu disfuncție erectilă ușoară, nu a fost asociată cu niciun efect nedorit asupra concentrației, numărului, motilității sau morfologiei spermatozoizilor.

### **Spedra împreună cu băuturi și alcool**

Sucul de grepfrut poate crește expunerea la medicament și trebuie evitat cu 24 de ore înainte de a lua Spedra.

Consumul de alcool concomitent cu administrarea Spedra vă poate crește frecvența inimii și vă poate reduce tensiunea arterială. Este posibil să aveți amețeli (mai ales când vă ridicați în picioare), dureri de cap sau să simțiți în piept bătăi puternice de inimă (palpitații). De asemenea, consumul de alcool poate să vă scadă capacitatea de a obține o erecție.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Spedra poate determina amețeli sau tulburări de vedere. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu utilizați bicicleta și nu folosiți unelte sau utilaje.

## **3. Cum să luați Spedra**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este un comprimat de 100 mg, după caz. Nu trebuie să luați Spedra mai mult de o dată pe zi. S-ar putea să vi se recomande doza de un comprimat de 200 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea slabă pentru dumneavoastră sau doza de un comprimat de 50 mg dacă medicul dumneavoastră decide că doza de 100 mg a fost prea puternică pentru dumneavoastră. De asemenea, ajustările dozei pot fi necesare dacă Spedra este utilizat în asociere cu anumite alte medicamente. Dacă luați un medicament cum ar fi eritromicină, amprenavir, apreptant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir sau verapamil („inhibitori moderați ai CYP3A4”), doza recomandată de Spedra este un comprimat de 100 mg, cu un interval de cel puțin 2 zile între doze.

Trebuie să luați Spedra cu aproximativ 15 până la 30 de minute înainte să întrețineți un act sexual. Rețineți că Spedra vă ajută să obțineți erecția doar dacă sunteți stimulat sexual.

Spedra poate fi luat cu sau fără alimente; dacă este luat cu alimente, este posibil ca acțiunea acestuia să se producă mai încet.

#### **Dacă luați mai mult Spedra decât trebuie**

Dacă luați o doză prea mare de Spedra, adresați-vă imediat medicului. Puteți prezenta mai multe reacții adverse decât în mod normal, care pot fi mai grave.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea Spedra, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Reacții adverse grave**

**Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave – este posibil să aveți nevoie de tratament medical urgent:**

- o erecție persistentă („priapism”). Dacă aveți o erecție care durează mai mult de 4 ore, aceasta trebuie tratată urgent; în caz contrar, penisul vă poate fi afectat pe termen lung (inclusiv capacitatea de a mai obține erecții).
- vedere încețoșată.
- scăderea sau pierderea bruscă a vederii la unul sau la ambii ochi.
- scăderea sau pierderea bruscă a auzului (de asemenea, uneori puteți să manifestați amețeli sau țiuit în urechi).

Încetați să luați Spedra și prezentați-vă imediat la medic dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave menționate mai sus.

##### **Alte reacții adverse cuprind:**

###### **Frecvente (pot afecta 1 din 10 persoane)**

- dureri de cap
- înroșirea feței
- congestie nazală

###### **Mai puțin frecvente (pot afecta 1 din 100 de persoane)**

- senzație de amețală
- senzație de somnolență sau extenuare
- congestie sinusală
- dureri de spate

- bufeuri
- senzație de sufocare la efort
- bătaie de inimă neregulate observate la efectuarea unei monitorizări a activității cardiace (ECG)
- creșterea frecvenței bătailor inimii
- bătaie de inimă puternice pe care le puteți simți în piept (palpitații)
- indigestie, senzație sau stare de rău la stomac
- vedere încețoșată
- valoare mare a enzimelor ficatului

#### **Rare (pot afecta 1 din 1 000 de persoane)**

- gripă
- manifestări asemănătoare gripei
- nas înfundat sau cu secreții abundente
- febra fânului
- congestie nazală, sinusală sau a părților superioare ale căilor respiratorii prin care aerul ajunge în plămâni
- gută
- tulburări de somn (insomnie)
- ejaculare precoce
- sentiment ciudat
- sentimentul că nu puteți sta liniștit
- durere în piept
- durere gravă în piept
- bătaie rapide ale inimii
- tensiune arterială crescută
- gură uscată
- dureri de stomac sau arsuri la stomac
- durere sau disconfort în partea inferioară a abdomenului
- diaree
- erupție cutanată trecătoare
- durere în zona inferioară a spatelui sau în partea laterală de jos a pieptului
- dureri de lungă durată sau dureri ale mușchilor
- spasme musculare
- urinări frecvente
- afecțiuni la nivelul penisului
- erecție spontană fără stimulare sexuală
- mâncărimi în zona genitală
- stare permanentă de slăbiciune sau de oboseală
- umflarea picioarelor sau a încheieturilor
- tensiune arterială crescută
- urină roșie sau roz, sânge în urină
- sunete anormale suplimentare ale inimii
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru un test al prostatei numit „PSA”
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru bilirubină, o substanță chimică produsă în urma descompunerii normale a celulelor roșii din sânge
- un rezultat anormal al analizei sângelui pentru creatinină, o substanță chimică excretată în urină și o măsură a funcției rinichilor
- creșterea în greutate
- febră
- sângerare nazală

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți

raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Spedra**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Spedra**

- Substanța activă este avanafil. Fiecare comprimat conține avanafil 200 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol, acid fumaric, hidroxipropilceluloză, hidroxipropilceluloză slab substituită, carbonat de calciu, stearat de magneziu și oxid galben de fier (E172).

### **Cum arată Spedra și conținutul ambalajului**

Spedra se prezintă sub formă de comprimate ovale, de culoare galben pal, având marcat „200” pe o față. Comprimatele sunt disponibile în cutii cu blistere care conțin câte 2, 4, 8 sau 12 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricanții**

Deținătorul autorizației de punere pe piață  
MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

Fabricanții  
Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13  
01097 Dresden  
Germania

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

**Belgia/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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



**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.