

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 50 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 50 mg di avanafil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse ovali di colore giallo pallido, con impresso su un lato "50".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso nell'uomo adulto

La dose raccomandata è di 100 mg assunti al bisogno all'incirca dai 15 ai 30 minuti prima dell'attività sessuale (vedere paragrafo 5.1). In base all'efficacia e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 200 mg o ridotta a 50 mg. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta al giorno. Perché si verifichi una risposta al trattamento, è necessaria la stimolazione sessuale.

Popolazioni particolari

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati sui pazienti anziani con età superiore a 70 anni.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 80 ml/min) inseriti negli studi di fase 3 hanno mostrato una riduzione dell'efficacia rispetto a quelli con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (classe A o B di Child-Pugh) devono iniziare il trattamento con la dose minima efficace e aggiustare la posologia in base alla tollerabilità.

Uso in uomini diabetici

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Spedra nel trattamento della disfunzione erettile nella popolazione pediatrica.

Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil con potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefadozone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) è controindicata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 (tra cui eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil), la dose massima raccomandata di avanafil non deve superare 100 mg, con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale. Se Spedra viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'efficacia potrebbe essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che stanno utilizzando donatori di ossido nitrico (come nitrito di amile) o nitrati organici in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), incluso avanafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come il riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Prima di prescrivere Spedra, il medico deve prendere in considerazione il potenziale rischio cardiaco legato all'attività sessuale nei pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari.

L'uso di avanafil è controindicato in:

- pazienti che hanno sofferto di infarto miocardico, ictus o aritmia potenzialmente fatale nei 6 mesi precedenti l'assunzione;
- pazienti con ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg) o ipertensione (pressione arteriosa > 170/100 mmHg) a riposo;
- pazienti con angina instabile, angina da rapporto sessuale o insufficienza cardiaca congestizia di classe 2 o superiore secondo la New York Heart Association.

Pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

Pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Pazienti che hanno perso la vista in un occhio a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) indipendentemente dal fatto che questo episodio sia stato correlato o meno alla precedente esposizione ad un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

Pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, si devono effettuare un'anamnesi e un esame clinico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le possibili cause sottostanti.

Condizione cardiovascolare

Prima di avviare un qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, il medico deve analizzare la condizione cardiovascolare dei pazienti, in quanto all'attività sessuale è associato un certo grado di rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.3). Avanafil possiede proprietà vasodilatatorie, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5) potenziando quindi l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica o stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) possono essere sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della PDE5.

Priapismo

I pazienti che presentano erezioni della durata di 4 ore o più (priapismo) devono rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non è trattato immediatamente, possono derivarne danni al tessuto del pene e perdita permanente della potenza sessuale. Avanafil deve essere usato con cautela in pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o in pazienti che presentano patologie che potrebbero predisporre al priapismo (come anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Problemi della vista

Difetti visivi e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in correlazione all'assunzione di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvisato che, in caso di comparsa improvvisa di difetti visivi, deve interrompere l'assunzione di Spedra e rivolgersi immediatamente al medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti sul sanguinamento

Studi sulle piastrine umane *in vitro* indicano che gli inibitori delle PDE5 non hanno di per sé alcun effetto sull'aggregazione piastrinica ma, a dosi sovratrapieutiche, potenziano l'effetto antiaggregante del donatore di ossido nitrico sodio nitroprussiato. Negli esseri umani, non sembra che gli inibitori della PDE5 influenzino il tempo di sanguinamento da soli o in associazione con acido acetilsalicilico.

Non vi sono informazioni sulla sicurezza della somministrazione di avanafil a pazienti con disturbi della coagulazione o con ulcera peptica attiva. Avanafil deve quindi essere somministrato a tali pazienti solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

I pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione di inibitori della PDE5, incluso avanafil, e rivolgersi immediatamente a un medico in caso di riduzione o perdita improvvisa dell'udito. Questi eventi, che possono essere accompagnati da tinnito e capogiri, sono stati segnalati in associazione temporale con l'assunzione di inibitori della PDE5. Non è possibile determinare se tali eventi siano correlati direttamente all'uso di inibitori della PDE5 o ad altri fattori.

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e avanafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti a causa di effetti vasodilatatori additivi (vedere paragrafo 4.5). Si deve prestare attenzione a quanto segue:

- i pazienti che assumono alfa-bloccanti devono essere stabilizzati prima di iniziare l'assunzione di Spedra. I pazienti che mostrano instabilità emodinamica durante la terapia con soli alfa-bloccanti hanno un rischio maggiore di ipotensione sintomatica in caso di uso concomitante di avanafil;
- in quei pazienti che assumono alfa-bloccanti e sono stabilizzati, l'assunzione di avanafil deve essere iniziata alla dose più bassa (50 mg);
- in quei pazienti che assumono già una dose ottimizzata di Spedra, la terapia con alfa-bloccanti deve essere iniziata alla dose più bassa. Un aumento graduale della dose di alfa-bloccante può essere associato a un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa durante l'assunzione di avanafil;
- la sicurezza dell'uso combinato di avanafil e di alfa-bloccanti può essere compromessa da altre variabili tra cui la deplezione del volume intravascolare e l'uso di altri medicinali antipertensivi.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo o ritonavir, è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia del trattamento concomitante di Spedra con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati del fatto che non devono assumere Spedra in tali associazioni.

Uso concomitante di alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare il rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso concomitante di avanafil e alcol può aumentare le possibilità di manifestare ipotensione, capogiri o sincope. I medici devono altresì informare i pazienti su cosa fare in caso di sintomi di ipotensione posturale.

Popolazioni non studiate

Avanafil non è stato studiato in pazienti con disfunzione erettile dovuta a lesione del midollo spinale o ad altri disturbi neurologici e in soggetti con compromissioni renale o epatica gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

Nitrati

È stato dimostrato che avanafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati rispetto al placebo in soggetti sani. Si ritiene che ciò derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di avanafil nel pathway dell'ossido nitrico/cGMP. La somministrazione di avanafil a pazienti che stanno usando nitrati organici in qualsiasi forma o donatori di ossido nitrico (come il nitrito di amile) è controindicata. In un paziente che ha assunto avanafil da meno di 12 ore e a cui la somministrazione di nitrati sia ritenuta necessaria dal punto di vista medico in una situazione potenzialmente fatale, la probabilità di una riduzione significativa e potenzialmente pericolosa della pressione arteriosa aumenta. In queste circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto attenta supervisione medica, con un appropriato monitoraggio emodinamico (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica

Essendo un vasodilatatore, avanafil può ridurre la pressione arteriosa sistemica. Se Spedra viene usato in associazione con un altro medicinale che riduce la pressione arteriosa sistemica, gli effetti additivi possono causare ipotensione sintomatica (ad es. capogiri, stordimento, sincope o quasi-sincope). Negli studi clinici di fase 3 non si sono rilevati eventi di "ipotensione", ma sono stati osservati episodi occasionali di "capogiri" (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici di fase 3 è stato osservato un

episodio di “sincope” durante il trattamento con placebo e uno durante il trattamento con 100 mg di avanafil.

I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) e quelli con grave compromissione del controllo da parte del sistema nervoso autonomo della pressione arteriosa possono essere particolarmente sensibili all’azione dei vasodilatatori, incluso avanafil (vedere paragrafo 4.4).

Alfa-bloccanti

Le interazioni emodinamiche con doxazosina e tamsulosina sono state studiate su soggetti sani in uno studio crossover a due vie. In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con doxazosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l’effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 2,5 mmHg e di 6,0 mmHg. In totale 7 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con tamsulosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l’effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 3,6 mmHg e di 3,1 mmHg e 5 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti

È stato condotto uno studio clinico per valutare l’effetto di avanafil sul potenziamento degli effetti di riduzione della pressione arteriosa di alcuni medicinali antipertensivi (amlodipina ed enalapril). I risultati hanno mostrato una media della riduzione massima della pressione arteriosa in posizione supina pari a 2/3 mmHg rispetto a placebo con enalapril e pari a 1/-1 mmHg con amlodipina quando avanafil è stato somministrato in concomitanza. Vi era una differenza statisticamente significativa della riduzione massima rispetto al basale della pressione diastolica in posizione supina solo con enalapril e avanafil, valore che tornava al basale 4 ore dopo la dose di avanafil. In entrambe le coorti, un soggetto ha presentato una riduzione della pressione arteriosa senza sintomi di ipotensione, che si è risolta entro 1 ora dall’esordio. Avanafil non ha effetti sulla farmacocinetica di amlodipina, ma amlodipina ha aumentato l’esposizione massima e totale ad avanafil rispettivamente del 28% e del 60% (vedere paragrafo 4.4).

Alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare la possibilità di ipotensione sintomatica. In uno studio crossover a tre vie e a singola dose in soggetti sani, la media della riduzione massima della pressione diastolica era significativamente superiore in seguito alla somministrazione di avanafil con alcol, rispetto ad avanafil da solo (3,2 mmHg) o all’alcol da solo (5,0 mmHg) (vedere paragrafo 4.4).

Altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l’efficacia dell’associazione di avanafil e altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altre sostanze su avanafil

Avanafil è un substrato del CYP3A4 ed è metabolizzato principalmente da tale citocromo. Alcuni studi hanno dimostrato che i medicinali che inibiscono il CYP3A4 possono aumentare l’esposizione ad avanafil (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4

Ketoconazolo (400 mg al giorno), un inibitore selettivo e molto potente del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l’esposizione (AUC) di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 3 volte e di 14 volte e ha allungato l’emivita di avanafil a circa 9 ore. Ritonavir (600 mg al giorno), un inibitore molto potente del CYP3A4, che inibisce anche il CYP2C9, ha aumentato la C_{max} e l’AUC di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 2 volte e di 13 volte e ha allungato l’emivita di avanafil a

circa 9 ore. È atteso che altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Eritromicina (500 mg al giorno), un inibitore moderato del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa 2 volte e 3 volte e ha allungato l'emivita di avanafil a circa 8 ore. È atteso che altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la dose massima raccomandata di avanafil è 100 mg, da non superare una volta ogni 48 ore per i pazienti che assumono in concomitanza inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche, altri inibitori del CYP3A4, incluso il succo di pompelmo, aumentano probabilmente l'esposizione di avanafil. I pazienti devono essere informati di evitare di bere il succo di pompelmo nelle 24 precedenti all'assunzione di avanafil.

Substrati del CYP3A4

Amlodipina (5 mg al giorno) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa il 28% e il 60%. Queste variazioni dell'esposizione non sono considerate clinicamente significative. Una singola dose di avanafil non ha avuto alcun effetto sui livelli plasmatici di amlodipina.

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche di avanafil con rivaroxaban e apixaban (entrambi substrati del CYP3A4), non si prevedono tali interazioni.

Induttori del citocromo P450

L'effetto potenziale degli induttori del CYP, soprattutto degli induttori del CYP3A4 (ad es. bosentan, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina) sulla farmacocinetica e l'efficacia di avanafil non è stato valutato. L'uso concomitante di avanafil e di un induttore del CYP non è raccomandato in quanto potrebbe ridurre l'efficacia di avanafil.

Effetti di avanafil su altri medicinali

Inibizione del citocromo P450

Negli studi *in vitro* in microsomi epatici umani, avanafil ha mostrato un potenziale trascurabile di interazioni farmaco-farmaco con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Inoltre, i metaboliti di avanafil (M4, M16 e M27) hanno anche dimostrato un'inibizione minima dei CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. In base a questi dati, non si prevede che avanafil abbia un effetto significativo su altri medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* hanno identificato potenziali interazioni di avanafil con i CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, mentre ulteriori studi clinici usando omeprazolo, rosiglitazone e desipramina non hanno rivelato interazioni clinicamente rilevanti con i CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

Induzione del citocromo P450

L'induzione potenziale di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte di avanafil valutata in epatociti umani primari *in vitro* non ha rivelato potenziali interazioni a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Trasportatori

I risultati *in vitro* hanno mostrato una capacità modesta di avanafil di agire come substrato della P-gp e come inibitore della P-gp con digossina come substrato, a concentrazioni di avanafil inferiori alla concentrazione intestinale calcolata. La potenziale capacità di avanafil di interferire con il trasporto di altri medicinali mediati dalla P-gp non è nota.

Sulla base dei dati da studi *in vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil potrebbe agire come un inibitore di BCRP.

A concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil non agisce come inibitore di OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

L'effetto di avanafil su altri trasportatori non è noto.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un ulteriore effetto di riduzione della pressione sanguigna sistemica quando gli inibitori della PDE5 sono assunti in associazione con riociguat. Negli studi clinici riociguat ha mostrato di aumentare gli effetti ipotensivi degli inibitori della PDE5. Nella popolazione studiata non vi era evidenza di un effetto clinico favorevole conseguente all'uso della combinazione. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, compreso avanafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil durante l'allattamento.

Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla motilità o sulla morfologia dello sperma dopo singole somministrazioni orali di 200 mg di avanafil in volontari sani.

In uno studio clinico eseguito in volontari sani e maschi adulti con disfunzione erettile lieve, la somministrazione giornaliera di dosi orali di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, il numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spedra altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché in studi clinici su avanafil sono stati segnalati capogiri e disturbi della vista, i pazienti devono essere consapevoli della propria reazione a Spedra prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Spedra si basa su 2,566 soggetti esposti ad avanafil durante il programma di sviluppo clinico. Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono state cefalea, vampate, congestione nasale e dei seni paranasali e dolore dorsale. Gli eventi avversi generali e le reazioni avverse per i soggetti trattati con avanafil erano più frequenti nei soggetti con indice di massa corporea (IMC) normale (IMC < 25).

Nello studio clinico a lungo termine, la percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse si è ridotta con l'aumento della durata del trattamento.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in studi clinici controllati verso placebo in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|--|--------------------|--|---|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Infezioni ed infestazioni | | | Influenza Nasofaringite |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Allergia stagionale |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | Gotta |
| Disturbi psichiatrici | | | Insonnia Eiaculazione precoce Percezioni inadeguate |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiri Sonnolenza Cefalea sinusale | Iperattività psicomotoria |
| Patologie dell'occhio | | Offuscamento della vista | |
| Patologie cardiache | | Palpitazioni | Angina pectoris Tachicardia |
| Patologie vascolari | Vampate | Vampate di calore | Iperensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Congestione nasale | Congestione dei seni paranasali Dispnea da sforzo | Rinorrea Congestione dell'apparato respiratorio superiore Epistassi |
| Patologie gastrointestinali | | Dispepsia Nausea Vomito Disturbi allo stomaco | Secchezza delle fauci Gastrite Dolore alla parte inferiore dell'addome Diarrea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Eruzione cutanea |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Dolore dorsale Rigidità muscolare | Dolore ai fianchi Mialgia Spasmi muscolari |
| Patologie renali e urinarie | | | Pollachiuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disturbi al pene Erezione spontanea del pene Prurito genitale |

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|---|---------------|--|--|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Affaticamento | Astenia Dolore toracico Malattia simil-influenzale Edema periferico |
| Esami diagnostici | | Aumento degli enzimi epatici Elettrocardiogramma anormale Aumento della frequenza cardiaca | Aumento della pressione arteriosa Presenza di sangue nelle urine Soffio al cuore Aumento degli antigeni prostatici specifici Aumento ponderale Aumento della bilirubina ematica Aumento della creatinina ematica Aumento della temperatura corporea |

Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) e perdita improvvisa dell'udito sono state segnalate con altri inibitori della PDE5 in un piccolo numero di casi nel corso di studi clinici e dell'esperienza post-commercializzazione. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di priapismo. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di ematuria, ematospermia ed emorragia del pene.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione è stata segnalata ipotensione con altri inibitori della PDE5 e negli studi clinici con avanafil sono stati segnalati capogiri, un sintomo comunemente causato dall'abbassamento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 800 mg di avanafil sono state somministrate a soggetti sani e dosi giornaliere multiple fino a 300 mg sono state somministrate a pazienti. Le reazioni avverse erano simili a quelle osservate a dosaggi più bassi, ma i tassi d'incidenza e la gravità erano maggiori.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto standard quando necessario. Non è atteso che la dialisi renale acceleri la clearance in quanto avanafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non è eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici: Farmaci impiegati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04BE10.

Meccanismo d'azione

Avanafil è un inibitore reversibile, potente e altamente selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) specifica per la guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Quando la stimolazione sessuale causa il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte di avanafil produce un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi del pene. Ciò determina il rilassamento dei muscoli lisci e l'afflusso di sangue nei tessuti del pene, con conseguente erezione. Avanafil non ha alcun effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che avanafil è altamente selettivo per la PDE5. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note (> 100 volte rispetto a PDE6; > 1 000 volte rispetto a PDE4, PDE8 e PDE10; > 5 000 volte rispetto a PDE2 e PDE7; > 10.000 volte rispetto a PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). Avanafil è > 100 volte più potente sulla PDE5 che sulla PDE6, che si trova nella retina e che è responsabile della fototrasduzione. La selettività di circa 20 000 volte superiore per la PDE5 rispetto alla PDE3, un enzima che si trova nel cuore e nei vasi sanguigni, è importante in quanto la PDE3 è coinvolta nel controllo della contrazione cardiaca.

In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan), avanafil 200 mg ha prodotto erezioni considerate sufficienti per la penetrazione (60% di rigidità secondo RigiScan) in alcuni uomini già entro 20 minuti dopo la somministrazione e la risposta globale di questi soggetti ad avanafil è stata statisticamente significativa, rispetto al placebo, nell'intervallo di tempo 20-40 minuti.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici, è stato valutato l'effetto di avanafil sulla capacità degli uomini affetti da disfunzione erettile (DE) di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per un'attività sessuale soddisfacente. Avanafil è stato valutato in 4 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a gruppi paralleli, di una durata massima di 3 mesi nella popolazione generale affetta da DE, in pazienti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2 e DE, e in pazienti affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale. Il quarto studio ha esaminato l'insorgenza d'azione di avanafil nei due dosaggi di 100 e 200 mg, in termini di percentuale di tentativi sessuali con conseguente completamento soddisfacente del rapporto sessuale per soggetto. In totale 1774 pazienti hanno ricevuto avanafil, al bisogno e a dosi di 50 mg (in uno studio), 100 mg e 200 mg (in quattro studi), rispettivamente. I pazienti dovevano assumere 1 dose del medicinale in studio circa 30 minuti prima dell'inizio dell'attività sessuale. Nel quarto studio i pazienti sono stati incoraggiati a tentare un rapporto sessuale approssimativamente dopo 15 minuti dalla somministrazione, per valutare l'insorgenza dell'effetto erettogenico di avanafil, assunto in base alle necessità, alla dose di 100 o 200 mg.

Inoltre, un sottogruppo di pazienti è stato arruolato in uno studio di estensione in aperto in cui 493 pazienti hanno ricevuto avanafil per almeno 6 mesi e 153 pazienti per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati inizialmente assegnati ad avanafil 100 mg e, in qualsiasi momento durante lo studio, potevano

richiedere di aumentare la dose di avanafil a 200 mg o di ridurla a 50 mg in base alla loro risposta individuale al trattamento.

In tutti gli studi, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi di tutte le misure di efficacia primaria per tutte e tre le dosi di avanafil rispetto al placebo. Queste differenze si sono mantenute nel trattamento a lungo termine (come emerso dagli studi nella popolazione generale affetta da DE, nei diabetici con DE, negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale e nello studio di estensione in aperto).

Nella popolazione generale affetta da DE, la percentuale media di tentativi risultanti in un rapporto sessuale riuscito è stata all'incirca del 47%, 58% e 59%, rispettivamente nei gruppi trattati con 50 mg, 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 28% circa con placebo.

Negli uomini affetti sia da diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 34% e del 40%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 21% circa del gruppo placebo.

Negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale bilaterale nerve-sparing, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 23% e del 26%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 9% circa del gruppo placebo.

Nello studio relativo all'insorgenza d'azione, avanafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della variabile primaria di efficacia (percentuale media di risposte positive per soggetto, a partire dal momento della somministrazione della dose, al Sexual Encounter Profile 3 - SEP3) rispetto al placebo, con una percentuale di rapporti sessuali andati a buon fine approssimativamente 15 minuti dopo la somministrazione pari al 24,71% per la dose da 100 mg e al 28,18% per la dose da 200 mg, rispetto al 13,78% del placebo.

In tutti gli studi principali su avanafil, la percentuale di tentativi di rapporti sessuali riusciti è stata significativamente superiore per tutte le dosi di avanafil rispetto al placebo per tutti gli intervalli post-somministrazione esaminati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spedra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Avanafil è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale, con un T_{max} mediano compreso tra 30 e 45 minuti. La sua farmacocinetica è proporzionale alla dose nell'intervallo posologico raccomandato. Viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico (soprattutto CYP3A4). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e ritonavir) è associato a una maggiore esposizione plasmatica di avanafil (vedere paragrafo 4.5). Avanafil ha un'emivita terminale di circa 6-17 ore.

Assorbimento

Avanafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate vengono raggiunte entro 0,5-0,75 ore dalla somministrazione orale a digiuno. Quando avanafil viene assunto con un pasto ricco di grassi, il tasso di assorbimento è ridotto, con un ritardo medio del T_{max} di 1,25 ore e una riduzione media della C_{max} del 39% (200 mg). Non vi sono effetti sull'ampiezza dell'esposizione (AUC). Le piccole variazioni della C_{max} di avanafil sono considerate di minima significatività clinica.

Distribuzione

Avanafil è legato alle proteine plasmatiche per il 99% circa. Il legame alle proteine è indipendente dalle concentrazioni totali del principio attivo, dall'età e dalla funzione renale o epatica. Avanafil non si accumula nel plasma quando somministrato due volte al giorno per 7 giorni alla dose di 200 mg. In base alle misurazioni di avanafil nello sperma di volontari sani 45-90 minuti dopo la somministrazione, meno dello 0,0002% della dose somministrata è presente nello sperma dei pazienti.

Biotrasformazione

Avanafil è eliminato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Le concentrazioni plasmatiche dei principali metaboliti circolanti, M4 e M16, sono rispettivamente pari al 23% e al 29% del composto originario. Il metabolita M4 mostra un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello di avanafil e una potenza inibitoria *in vitro* per la PDE5 pari al 18% di quella di avanafil. M4 è quindi responsabile del 4% circa dell'attività farmacologica totale. Il metabolita M16 è inattivo nei confronti della PDE5.

Eliminazione

Avanafil è ampiamente metabolizzato negli esseri umani. Dopo somministrazione orale, avanafil viene escreto come metaboliti principalmente nelle feci (il 63% circa della dose orale somministrata) e in misura minore nelle urine (il 21% circa della dose orale somministrata).

Altre popolazioni particolari

Anziani

I pazienti anziani (65 anni o più) hanno un'esposizione comparabile a quella osservata nei pazienti più giovani (18-45 anni). Tuttavia i dati sui soggetti di età superiore a 70 anni sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 , < 80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina ≥ 30 , < 50 ml/min), la farmacocinetica di una singola dose da 200 mg di avanafil non è alterata. Non sono disponibili dati per i soggetti affetti da insufficienza renale grave o malattia renale in fase terminale sottoposti a emodialisi.

Compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) hanno un'esposizione comparabile ai soggetti con funzione epatica normale quando è somministrata una singola dose di avanafil di 200 mg.

L'esposizione 4 ore dopo la somministrazione di 200 mg di avanafil è inferiore nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La concentrazione massima e l'esposizione sono simili a quelle osservate dopo che soggetti con funzione epatica normale hanno ricevuto una dose efficace di avanafil da 100 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

In uno studio sulla fertilità del ratto e sullo sviluppo embrionale precoce, si sono verificati riduzione della fertilità e della motilità dello sperma, alterazione dei cicli estrali e aumento della percentuale di sperma anormale con l'assunzione di 1 000 mg/kg/giorno, dose che ha anche causato tossicità parentale nei maschi e nelle femmine trattate. In ratti maschi non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità e sui parametri spermatici a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (9 volte l'esposizione umana in base all'AUC del farmaco non legato alla dose di 200 mg). Non sono stati rilevati effetti sui testicoli correlati al trattamento in ratti o topi trattati con dosi fino a 600 o 1 000 mg/kg/giorno per 2 anni, né in cani trattati con avanafil per 9 mesi a esposizioni 110 volte superiori alla dose massima umana raccomandata (MRHD - *Maximum Recommended Human Dose*).

In ratte gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (circa 15 volte la MHRD in base ai mg/m^2 in un soggetto di 60 kg). Alla

dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m²), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m²). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m²) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido fumarico
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa poco sostituita
Calcio carbonato
Magnesio stearato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PCTFE/alluminio in scatole da 4x1, 8x1 e 12x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/841/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di avanafil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse ovali di colore giallo pallido, con impresso su un lato "100".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso nell'uomo adulto

La dose raccomandata è di 100 mg assunti al bisogno all'incirca dai 15 ai 30 minuti prima dell'attività sessuale (vedere paragrafo 5.1). In base all'efficacia e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 200 mg o ridotta a 50 mg. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta al giorno. Perché si verifichi una risposta al trattamento, è necessaria la stimolazione sessuale.

Popolazioni particolari

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati sui pazienti anziani con età superiore a 70 anni.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 80 ml/min) inseriti negli studi di fase 3 hanno mostrato una riduzione dell'efficacia rispetto a quelli con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (classe A o B di Child-Pugh) devono iniziare il trattamento con la dose minima efficace e aggiustare la posologia in base alla tollerabilità.

Uso in uomini diabetici

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Spedra nel trattamento della disfunzione erettile nella popolazione pediatrica.

Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil con potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefadozone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) è controindicata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 (tra cui eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil), la dose massima raccomandata di avanafil non deve superare 100 mg, con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Se Spedra viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'efficacia potrebbe essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che stanno utilizzando donatori di ossido nitrico (come nitrito di amile) o nitrati organici in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), incluso avanafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come il riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Prima di prescrivere Spedra, il medico deve prendere in considerazione il potenziale rischio cardiaco legato all'attività sessuale nei pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari.

L'uso di avanafil è controindicato in:

- pazienti che hanno sofferto di infarto miocardico, ictus o aritmia potenzialmente fatale nei 6 mesi precedenti l'assunzione;
- pazienti con ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg) o ipertensione (pressione arteriosa > 170/100 mmHg) a riposo;
- pazienti con angina instabile, angina da rapporto sessuale o insufficienza cardiaca congestizia di classe 2 o superiore secondo la New York Heart Association.

Pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

Pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Pazienti che hanno perso la vista in un occhio a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) indipendentemente dal fatto che questo episodio sia stato correlato o meno alla precedente esposizione ad un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

Pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, si devono effettuare un'anamnesi e un esame clinico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le possibili cause sottostanti.

Condizione cardiovascolare

Prima di avviare un qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, il medico deve analizzare la condizione cardiovascolare dei pazienti, in quanto all'attività sessuale è associato un certo grado di rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.3). Avanafil possiede proprietà vasodilatatorie, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5) potenziando quindi l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica o stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) possono essere sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della PDE5.

Priapismo

I pazienti che presentano erezioni della durata di 4 ore o più (priapismo) devono rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non è trattato immediatamente, possono derivarne danni al tessuto del pene e perdita permanente della potenza sessuale. Avanafil deve essere usato con cautela in pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o in pazienti che presentano patologie che potrebbero predisporre al priapismo (come anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Problemi della vista

Difetti visivi e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in correlazione all'assunzione di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvisato che, in caso di comparsa improvvisa di difetti visivi, deve interrompere l'assunzione di Spedra e rivolgersi immediatamente al medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti sul sanguinamento

Studi sulle piastrine umane *in vitro* indicano che gli inibitori delle PDE5 non hanno di per sé alcun effetto sull'aggregazione piastrinica ma, a dosi sovratrapieutiche, potenziano l'effetto antiaggregante del donatore di ossido nitrico sodio nitroprussiato. Negli esseri umani, non sembra che gli inibitori della PDE5 influenzino il tempo di sanguinamento da soli o in associazione con acido acetilsalicilico.

Non vi sono informazioni sulla sicurezza della somministrazione di avanafil a pazienti con disturbi della coagulazione o con ulcera peptica attiva. Avanafil deve quindi essere somministrato a tali pazienti solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

I pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione di inibitori della PDE5, incluso avanafil, e rivolgersi immediatamente a un medico in caso di riduzione o perdita improvvisa dell'udito. Questi eventi, che possono essere accompagnati da tinnito e capogiri, sono stati segnalati in associazione temporale con l'assunzione di inibitori della PDE5. Non è possibile determinare se tali eventi siano correlati direttamente all'uso di inibitori della PDE5 o ad altri fattori.

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e avanafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti a causa di effetti vasodilatatori additivi (vedere paragrafo 4.5). Si deve prestare attenzione a quanto segue:

- i pazienti che assumono alfa-bloccanti devono essere stabilizzati prima di iniziare l'assunzione di Spedra. I pazienti che mostrano instabilità emodinamica durante la terapia con soli alfa-bloccanti hanno un rischio maggiore di ipotensione sintomatica in caso di uso concomitante di avanafil;
- in quei pazienti che assumono alfa-bloccanti e sono stabilizzati, l'assunzione di avanafil deve essere iniziata alla dose più bassa (50 mg);
- in quei pazienti che assumono già una dose ottimizzata di Spedra, la terapia con alfa-bloccanti deve essere iniziata alla dose più bassa. Un aumento graduale della dose di alfa-bloccante può essere associato a un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa durante l'assunzione di avanafil;
- la sicurezza dell'uso combinato di avanafil e di alfa-bloccanti può essere compromessa da altre variabili tra cui la deplezione del volume intravascolare e l'uso di altri medicinali antipertensivi.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo o ritonavir, è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia del trattamento concomitante di Spedra con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati del fatto che non devono assumere Spedra in tali associazioni.

Uso concomitante di alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare il rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso concomitante di avanafil e alcol può aumentare le possibilità di manifestare ipotensione, capogiri o sincope. I medici devono altresì informare i pazienti su cosa fare in caso di sintomi di ipotensione posturale.

Popolazioni non studiate

Avanafil non è stato studiato in pazienti con disfunzione erettile dovuta a lesione del midollo spinale o ad altri disturbi neurologici e in soggetti con compromissioni renale o epatica gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

Nitrati

È stato dimostrato che avanafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati rispetto al placebo in soggetti sani. Si ritiene che ciò derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di avanafil nel pathway dell'ossido nitrico/cGMP. La somministrazione di avanafil a pazienti che stanno usando nitrati organici in qualsiasi forma o donatori di ossido nitrico (come il nitrito di amile) è controindicata. In un paziente che ha assunto avanafil da meno di 12 ore e a cui la somministrazione di nitrati sia ritenuta necessaria dal punto di vista medico in una situazione potenzialmente fatale, la probabilità di una riduzione significativa e potenzialmente pericolosa della pressione arteriosa aumenta. In queste circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto attenta supervisione medica, con un appropriato monitoraggio emodinamico (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica

Essendo un vasodilatatore, avanafil può ridurre la pressione arteriosa sistemica. Se Spedra viene usato in associazione con un altro medicinale che riduce la pressione arteriosa sistemica, gli effetti additivi possono causare ipotensione sintomatica (ad es. capogiri, stordimento, sincope o quasi-sincope). Negli studi clinici di fase 3 non si sono rilevati eventi di "ipotensione", ma sono stati osservati episodi occasionali di "capogiri" (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici di fase 3 è stato osservato un

episodio di “sincope” durante il trattamento con placebo e uno durante il trattamento con 100 mg di avanafil.

I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) e quelli con grave compromissione del controllo da parte del sistema nervoso autonomo della pressione arteriosa possono essere particolarmente sensibili all’azione dei vasodilatatori, incluso avanafil (vedere paragrafo 4.4).

Alfa-bloccanti

Le interazioni emodinamiche con doxazosina e tamsulosina sono state studiate su soggetti sani in uno studio crossover a due vie. In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con doxazosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l’effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 2,5 mmHg e di 6,0 mmHg. In totale 7 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con tamsulosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l’effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 3,6 mmHg e di 3,1 mmHg e 5 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti

È stato condotto uno studio clinico per valutare l’effetto di avanafil sul potenziamento degli effetti di riduzione della pressione arteriosa di alcuni medicinali antipertensivi (amlodipina ed enalapril). I risultati hanno mostrato una media della riduzione massima della pressione arteriosa in posizione supina pari a 2/3 mmHg rispetto a placebo con enalapril e pari a 1/-1 mmHg con amlodipina quando avanafil è stato somministrato in concomitanza. Vi era una differenza statisticamente significativa della riduzione massima rispetto al basale della pressione diastolica in posizione supina solo con enalapril e avanafil, valore che tornava al basale 4 ore dopo la dose di avanafil. In entrambe le coorti, un soggetto ha presentato una riduzione della pressione arteriosa senza sintomi di ipotensione, che si è risolta entro 1 ora dall’esordio. Avanafil non ha effetti sulla farmacocinetica di amlodipina, ma amlodipina aumenta l’esposizione massima e totale ad avanafil rispettivamente del 28% e del 60% (vedere paragrafo 4.4).

Alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare la possibilità di ipotensione sintomatica. In uno studio crossover a tre vie e a singola dose in soggetti sani, la media della riduzione massima della pressione diastolica era significativamente superiore in seguito alla somministrazione di avanafil con alcol, rispetto ad avanafil da solo (3,2 mmHg) o all'alcol da solo (5,0 mmHg) (vedere paragrafo 4.4).

Altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l’efficacia dell’associazioni di avanafil e altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altre sostanze su avanafil

Avanafil è un substrato del CYP3A4 ed è metabolizzato principalmente da tale citocromo. Alcuni studi hanno dimostrato che i medicinali che inibiscono il CYP3A4 possono aumentare l’esposizione ad avanafil (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4

Ketoconazolo (400 mg al giorno), un inibitore selettivo e molto potente del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l’esposizione (AUC) di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 3 volte e di 14 volte e ha allungato l’emivita di avanafil a circa 9 ore. Ritonavir (600 mg al giorno), un inibitore molto potente del CYP3A4, che inibisce anche il CYP2C9, ha aumentato la C_{max} e l’AUC di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 2 volte e di 13 volte e ha allungato l’emivita di avanafil a

circa 9 ore. E' atteso che altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Eritromicina (500 mg al giorno), un inibitore moderato del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa 2 volte e 3 volte e ha allungato l'emivita di avanafil a circa 8 ore. E' atteso che altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la dose massima raccomandata di avanafil è 100 mg, da non superare una volta ogni 48 ore per i pazienti che assumono in concomitanza inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche, altri inibitori del CYP3A4, incluso il succo di pompelmo, aumentano probabilmente l'esposizione di avanafil. I pazienti devono essere informati di evitare di bere il succo di pompelmo nelle 24 precedenti all'assunzione di avanafil.

Substrati del CYP3A4

Amlodipina (5 mg al giorno) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa il 28% e il 60%. Queste variazioni dell'esposizione non sono considerate clinicamente significative. Una singola dose di avanafil non ha avuto alcun effetto sui livelli plasmatici di amlodipina.

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche di avanafil con rivaroxaban e apixaban (entrambi substrati del CYP3A4), non si prevedono tali interazioni.

Induttori del citocromo P450

L'effetto potenziale degli induttori del CYP, soprattutto degli induttori del CYP3A4 (ad es. bosentan, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina) sulla farmacocinetica e l'efficacia di avanafil non è stato valutato. L'uso concomitante di avanafil e di un induttore del CYP non è raccomandato in quanto potrebbe ridurre l'efficacia di avanafil.

Effetti di avanafil su altri medicinali

Inibizione del citocromo P450

Negli studi *in vitro* in microsomi epatici umani, avanafil ha mostrato un potenziale trascurabile di interazioni farmaco-farmaco con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Inoltre, i metaboliti di avanafil (M4, M16 e M27) hanno anche dimostrato un'inibizione minima dei CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. In base a questi dati, non si prevede che avanafil abbia un effetto significativo su altri medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* hanno identificato potenziali interazioni di avanafil con i CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, mentre ulteriori studi clinici usando omeprazolo, rosiglitazone e desipramina non hanno rivelato interazioni clinicamente rilevanti con i CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

Induzione del citocromo P450

L'induzione potenziale di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte di avanafil valutata in epatociti umani primari *in vitro* non ha rivelato potenziali interazioni a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Trasportatori

I risultati *in vitro* hanno mostrato una capacità modesta di avanafil di agire come substrato della P-gp e come inibitore della P-gp con digossina come substrato, a concentrazioni di avanafil inferiori alla concentrazione intestinale calcolata. La potenziale capacità di avanafil di interferire con il trasporto di altri medicinali mediati dalla P-gp non è nota.

Sulla base dei dati da studi *in vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil potrebbe agire come un inibitore di BCRP.

A concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil non agisce come inibitore di OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

L'effetto di avanafil su altri trasportatori non è noto.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un ulteriore effetto di riduzione della pressione sanguigna sistemica quando gli inibitori della PDE5 sono assunti in associazione con riociguat. Negli studi clinici riociguat ha mostrato di aumentare gli effetti ipotensivi degli inibitori della PDE5. Nella popolazione studiata non vi era evidenza di un effetto clinico favorevole conseguente all'uso della combinazione. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, compreso avanafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil durante l'allattamento.

Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla motilità o sulla morfologia dello sperma dopo singole somministrazioni orali di 200 mg di avanafil in volontari sani.

In uno studio clinico eseguito in volontari sani e maschi adulti con disfunzione erettile lieve, la somministrazione giornaliera di dosi orali di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, il numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spedra altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché in studi clinici su avanafil sono stati segnalati capogiri e disturbi della vista, i pazienti devono essere consapevoli della propria reazione a Spedra prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Spedra si basa su 2,566 soggetti esposti ad avanafil durante il programma di sviluppo clinico. Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono state cefalea, vampate, congestione nasale e dei seni paranasali e dolore dorsale. Gli eventi avversi generali e le reazioni avverse per i soggetti trattati con avanafil erano più frequenti nei soggetti con indice di massa corporea (IMC) normale (IMC < 25).

Nello studio clinico a lungo termine, la percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse si è ridotta con l'aumento della durata del trattamento.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in studi clinici controllati verso placebo in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la

frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|--|--------------------|--|---|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Infezioni ed infestazioni | | | Influenza Nasofaringite |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Allergia stagionale |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | Gotta |
| Disturbi psichiatrici | | | Insonnia Eiaculazione precoce Percezioni inadeguate |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiri Sonnolenza Cefalea sinusale | Iperattività psicomotoria |
| Patologie dell'occhio | | Offuscamento della vista | |
| Patologie cardiache | | Palpitazioni | Angina pectoris Tachicardia |
| Patologie vascolari | Vampate | Vampate di calore | Iperensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Congestione nasale | Congestione dei seni paranasali Dispnea da sforzo | Rinorrea Congestione dell'apparato respiratorio superiore Epistassi |
| Patologie gastrointestinali | | Dispepsia Nausea Vomito Disturbi allo stomaco | Secchezza delle fauci Gastrite Dolore alla parte inferiore dell'addome Diarrea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Eruzione cutanea |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Dolore dorsale Rigidità muscolare | Dolore ai fianchi Mialgia Spasmi muscolari |
| Patologie renali e urinarie | | | Pollachiuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disturbi al pene Erezione spontanea del pene Prurito genitale |

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|---|---------------|--|--|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Affaticamento | Astenia Dolore toracico Malattia simil-influenzale Edema periferico |
| Esami diagnostici | | Aumento degli enzimi epatici Elettrocardiogramma anormale Aumento della frequenza cardiaca | Aumento della pressione arteriosa Presenza di sangue nelle urine Soffio al cuore Aumento degli antigeni prostatici specifici Aumento ponderale Aumento della bilirubina ematica Aumento della creatinina ematica Aumento della temperatura corporea |

Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) e perdita improvvisa dell'udito sono state segnalate con altri inibitori della PDE5 in un piccolo numero di casi nel corso di studi clinici e dell'esperienza post-commercializzazione. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di priapismo. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di ematuria, ematospermia ed emorragia del pene.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione è stata segnalata ipotensione con altri inibitori della PDE5 e negli studi clinici con avanafil sono stati segnalati capogiri, un sintomo comunemente causato dall'abbassamento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 800 mg di avanafil sono state somministrate a soggetti sani e dosi giornaliere multiple fino a 300 mg sono state somministrate a pazienti. Le reazioni avverse erano simili a quelle osservate a dosaggi più bassi, ma i tassi d'incidenza e la gravità erano maggiori.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto standard quando necessario. Non è atteso che la dialisi renale acceleri la clearance in quanto avanafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non è eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici: Farmaci impiegati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04BE10.

Meccanismo d'azione

Avanafil è un inibitore reversibile, potente e altamente selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) specifica per la guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Quando la stimolazione sessuale causa il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte di avanafil produce un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi del pene. Ciò determina il rilassamento dei muscoli lisci e l'afflusso di sangue nei tessuti del pene, con conseguente erezione. Avanafil non ha alcun effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che avanafil è altamente selettivo per la PDE5. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note (> 100 volte rispetto a PDE6; > 1 000 volte rispetto a PDE4, PDE8 e PDE10; > 5 000 volte rispetto a PDE2 e PDE7; > 10 000 volte rispetto a PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). Avanafil è > 100 volte più potente sulla PDE5 che sulla PDE6, che si trova nella retina e che è responsabile della fototrasduzione. La selettività di circa 20.000 volte superiore per la PDE5 rispetto alla PDE3, un enzima che si trova nel cuore e nei vasi sanguigni, è importante in quanto la PDE3 è coinvolta nel controllo della contrazione cardiaca.

In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan), avanafil 200 mg ha prodotto erezioni considerate sufficienti per la penetrazione (60% di rigidità secondo RigiScan) in alcuni uomini già entro 20 minuti dopo la somministrazione e la risposta globale di questi soggetti ad avanafil è stata statisticamente significativa, rispetto al placebo, nell'intervallo di tempo 20-40 minuti.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici, è stato valutato l'effetto di avanafil sulla capacità degli uomini affetti da disfunzione erettile (DE) di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per un'attività sessuale soddisfacente. Avanafil è stato valutato in 4 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a gruppi paralleli, di una durata massima di 3 mesi nella popolazione generale affetta da DE, in pazienti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2 e DE, e in pazienti affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale. Il quarto studio ha esaminato l'insorgenza d'azione di avanafil nei due dosaggi 100 e 200 mg, in termini di percentuale di tentativi sessuali con conseguente completamento soddisfacente del rapporto sessuale per soggetto. In totale 1774 pazienti hanno ricevuto avanafil, al bisogno e a dosi di 50 mg (in uno studio), 100 mg e 200 mg (in quattro studi), rispettivamente. I pazienti dovevano assumere 1 dose del medicinale in studio circa 30 minuti prima dell'inizio dell'attività sessuale. Nel quarto studio i pazienti sono stati incoraggiati a tentare un rapporto sessuale approssimativamente dopo 15 minuti dalla somministrazione, per valutare l'insorgenza dell'effetto erettogenico di avanafil, assunto in base alle necessità, alla dose di 100 o 200 mg.

Inoltre, un sottogruppo di pazienti è stato arruolato in uno studio di estensione in aperto in cui 493 pazienti hanno ricevuto avanafil per almeno 6 mesi e 153 pazienti per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati inizialmente assegnati ad avanafil 100 mg e, in qualsiasi momento durante lo studio, potevano

richiedere di aumentare la dose di avanafil a 200 mg o di ridurla a 50 mg in base alla loro risposta individuale al trattamento.

In tutti gli studi, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi di tutte le misure di efficacia primaria per tutte e tre le dosi di avanafil rispetto al placebo. Queste differenze si sono mantenute nel trattamento a lungo termine (come emerso dagli studi nella popolazione generale affetta da DE, nei diabetici con DE, negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale e nello studio di estensione in aperto).

Nella popolazione generale affetta da DE, la percentuale media di tentativi risultanti in un rapporto sessuale riuscito è stata all'incirca del 47%, 58% e 59%, rispettivamente nei gruppi trattati con 50 mg, 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 28% circa con placebo.

Negli uomini affetti sia da diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 34% e del 40%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 21% circa del gruppo placebo.

Negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale bilaterale nerve-sparing, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 23% e del 26%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 9% circa del gruppo placebo.

Nello studio relativo all'insorgenza d'azione, avanafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della variabile primaria di efficacia (percentuale media di risposte positive per soggetto, a partire dal momento della somministrazione della dose, al Sexual Encounter Profile 3 – SEP 3) rispetto al placebo, con una percentuale di rapporti sessuali andati a buon fine approssimativamente 15 minuti dopo la somministrazione pari al 24,71% per la dose da 100 mg e al 28,18% per la dose da 200 mg, rispetto al 13,78% del placebo.

In tutti gli studi principali su avanafil, la percentuale di tentativi di rapporti sessuali riusciti è stata significativamente superiore per tutte le dosi di avanafil rispetto al placebo per tutti gli intervalli post-somministrazione esaminati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spedra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Avanafil è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale, con un T_{max} mediano compreso tra 30 e 45 minuti. La sua farmacocinetica è proporzionale alla dose nell'intervallo posologico raccomandato. Viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico (soprattutto CYP3A4). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e ritonavir) è associato a una maggiore esposizione plasmatica di avanafil (vedere paragrafo 4.5). Avanafil ha un'emivita terminale di circa 6-17 ore.

Assorbimento

Avanafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate vengono raggiunte entro 0,5-0,75 ore dalla somministrazione orale a digiuno. Quando avanafil viene assunto con un pasto ricco di grassi, il tasso di assorbimento è ridotto, con un ritardo medio del T_{max} di 1,25 ore e una riduzione media della C_{max} del 39% (200 mg). Non vi sono effetti sull'ampiezza dell'esposizione (AUC). Le piccole variazioni della C_{max} di avanafil sono considerate di minima significatività clinica.

Distribuzione

Avanafil è legato alle proteine plasmatiche per il 99% circa. Il legame alle proteine è indipendente dalle concentrazioni totali del principio attivo, dall'età e dalla funzione renale o epatica. Avanafil non si accumula nel plasma quando somministrato due volte al giorno per 7 giorni alla dose di 200 mg. In base alle misurazioni di avanafil nello sperma di volontari sani 45-90 minuti dopo la somministrazione, meno dello 0,0002% della dose somministrata è presente nello sperma dei pazienti.

Biotrasformazione

Avanafil è eliminato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Le concentrazioni plasmatiche dei principali metaboliti circolanti, M4 e M16, sono rispettivamente pari al 23% e al 29% del composto originario. Il metabolita M4 mostra un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello di avanafil e una potenza inibitoria *in vitro* per la PDE5 pari al 18% di quella di avanafil. M4 è quindi responsabile del 4% circa dell'attività farmacologica totale. Il metabolita M16 è inattivo nei confronti della PDE5.

Eliminazione

Avanafil è ampiamente metabolizzato negli esseri umani. Dopo somministrazione orale, avanafil viene escreto come metaboliti principalmente nelle feci (il 63% circa della dose orale somministrata) e in misura minore nelle urine (il 21% circa della dose orale somministrata).

Altre popolazioni particolari

Anziani

I pazienti anziani (65 anni o più) hanno un'esposizione comparabile a quella osservata nei pazienti più giovani (18-45 anni). Tuttavia i dati sui soggetti di età superiore a 70 anni sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 , < 80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina ≥ 30 , < 50 ml/min), la farmacocinetica di una singola dose da 200 mg di avanafil non è alterata. Non sono disponibili dati per i soggetti affetti da insufficienza renale grave o malattia renale in fase terminale sottoposti a emodialisi.

Compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) hanno un'esposizione comparabile ai soggetti con funzione epatica normale quando è somministrata una singola dose di avanafil di 200 mg.

L'esposizione 4 ore dopo la somministrazione di 200 mg di avanafil è inferiore nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La concentrazione massima e l'esposizione sono simili a quelle osservate dopo che soggetti con funzione epatica normale hanno ricevuto una dose efficace di avanafil da 100 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

In uno studio sulla fertilità del ratto e sullo sviluppo embrionale precoce, si sono verificati riduzione della fertilità e della motilità dello sperma, alterazione dei cicli estrali e aumento della percentuale di sperma anormale con l'assunzione di 1 000 mg/kg/giorno, dose che ha anche causato tossicità parentale nei maschi e nelle femmine trattate. In ratti maschi non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità e sui parametri spermatici a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (9 volte l'esposizione umana in base all'AUC del farmaco non legato alla dose di 200 mg). Non sono stati rilevati effetti sui testicoli correlati al trattamento in ratti o topi trattati con dosi fino a 600 o 1 000 mg/kg/giorno per 2 anni, né in cani trattati con avanafil per 9 mesi a esposizioni 110 volte superiori alla dose massima umana raccomandata (MRHD - *Maximum Recommended Human Dose*).

In ratte gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (circa 15 volte la MHRD in base ai mg/m^2 in un soggetto di 60 kg). Alla

dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m²), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m²). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m²) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido fumarico
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa poco sostituita
Calcio carbonato
Magnesio stearato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PCTFE/alluminio in scatole da 2x1, 4x1, 8x1 e 12x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/841/004-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di avanafil.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese ovali di colore giallo pallido, con impresso su un lato "200".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso nell'uomo adulto

La dose raccomandata è di 100 mg assunti al bisogno all'incirca dai 15 ai 30 minuti prima dell'attività sessuale (vedere paragrafo 5.1). In base all'efficacia e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 200 mg o ridotta a 50 mg. La frequenza di dosaggio massima raccomandata è di una volta al giorno. Perché si verifichi una risposta al trattamento, è necessaria la stimolazione sessuale.

Popolazioni particolari

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati sui pazienti anziani con età superiore a 70 anni.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, ma < 80 ml/min) inseriti negli studi di fase 3 hanno mostrato una riduzione dell'efficacia rispetto a quelli con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica

Spedra è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (classe A o B

di Child-Pugh) devono iniziare il trattamento con la dose minima efficace e aggiustare la posologia in base alla tollerabilità.

Uso in uomini diabetici

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per l'uso di Spedra nel trattamento della disfunzione erettile nella popolazione pediatrica.

Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil con potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefadozone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) è controindicata (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5).

Nei pazienti in trattamento concomitante con inibitori moderati del CYP3A4 (tra cui eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil), la dose massima raccomandata di avanafil non deve superare 100 mg, con un intervallo di almeno 48 ore tra le dosi (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale. Se Spedra viene assunto con il cibo, l'insorgenza dell'efficacia potrebbe essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti che stanno utilizzando donatori di ossido nitrico (come nitrito di amile) o nitrati organici in qualsiasi forma (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), incluso avanafil, con stimolatori della guanilato ciclasi, come il riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Prima di prescrivere Spedra, il medico deve prendere in considerazione il potenziale rischio cardiaco legato all'attività sessuale nei pazienti con preesistenti malattie cardiovascolari.

L'uso di avanafil è controindicato in:

- pazienti che hanno sofferto di infarto miocardico, ictus o aritmia potenzialmente fatale nei 6 mesi precedenti l'assunzione;
- pazienti con ipotensione (pressione arteriosa < 90/50 mmHg) o ipertensione (pressione arteriosa > 170/100 mmHg) a riposo;
- pazienti con angina instabile, angina da rapporto sessuale o insufficienza cardiaca congestizia di classe 2 o superiore secondo la New York Heart Association.

Pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C).

Pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

Pazienti che hanno perso la vista in un occhio a causa di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) indipendentemente dal fatto che questo episodio sia stato correlato o meno alla precedente esposizione ad un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

Pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (tra cui ketoconazolo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazolo, nefazodone, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, si devono effettuare un'anamnesi e un esame clinico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le possibili cause sottostanti.

Condizione cardiovascolare

Prima di avviare un qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, il medico deve analizzare la condizione cardiovascolare dei pazienti, in quanto all'attività sessuale è associato un certo grado di rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.3). Avanafil possiede proprietà vasodilatatorie, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5) potenziando quindi l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica o stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) possono essere sensibili all'azione dei vasodilatatori, inclusi gli inibitori della PDE5.

Priapismo

I pazienti che presentano erezioni della durata di 4 ore o più (priapismo) devono rivolgersi immediatamente al medico. Se il priapismo non è trattato immediatamente, possono derivarne danni al tessuto del pene e perdita permanente della potenza sessuale. Avanafil deve essere usato con cautela in pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o in pazienti che presentano patologie che potrebbero predisporre al priapismo (come anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

Problemi della vista

Difetti visivi e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) sono stati segnalati in correlazione all'assunzione di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvisato che, in caso di comparsa improvvisa di difetti visivi, deve interrompere l'assunzione di Spedra e rivolgersi immediatamente al medico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti sul sanguinamento

Studi sulle piastrine umane *in vitro* indicano che gli inibitori delle PDE5 non hanno di per sé alcun effetto sull'aggregazione piastrinica ma, a dosi sovratrapieutiche, potenziano l'effetto antiaggregante del donatore di ossido nitrico sodio nitroprussiato. Negli esseri umani, non sembra che gli inibitori della PDE5 influenzino il tempo di sanguinamento da soli o in associazione con acido acetilsalicilico.

Non vi sono informazioni sulla sicurezza della somministrazione di avanafil a pazienti con disturbi della coagulazione o con ulcera peptica attiva. Avanafil deve quindi essere somministrato a tali pazienti solo dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

I pazienti devono essere avvisati di interrompere l'assunzione di inibitori della PDE5, incluso avanafil, e rivolgersi immediatamente a un medico in caso di riduzione o perdita improvvisa dell'udito. Questi eventi, che possono essere accompagnati da tinnito e capogiri, sono stati segnalati in associazione temporale con l'assunzione di inibitori della PDE5. Non è possibile determinare se tali eventi siano correlati direttamente all'uso di inibitori della PDE5 o ad altri fattori.

Uso concomitante di alfa-bloccanti

L'uso concomitante di alfa-bloccanti e avanafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti a causa di effetti vasodilatatori additivi (vedere paragrafo 4.5). Si deve prestare attenzione a quanto segue:

- i pazienti che assumono alfa-bloccanti devono essere stabilizzati prima di iniziare l'assunzione di Spedra. I pazienti che mostrano instabilità emodinamica durante la terapia con soli alfa-bloccanti hanno un rischio maggiore di ipotensione sintomatica in caso di uso concomitante di avanafil;
- in quei pazienti che assumono alfa-bloccanti e sono stabilizzati, l'assunzione di avanafil deve essere iniziata alla dose più bassa (50 mg);
- in quei pazienti che assumono già una dose ottimizzata di Spedra, la terapia con alfa-bloccanti deve essere iniziata alla dose più bassa. Un aumento graduale della dose di alfa-bloccante può essere associato a un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa durante l'assunzione di avanafil;
- la sicurezza dell'uso combinato di avanafil e di alfa-bloccanti può essere compromessa da altre variabili tra cui la deplezione del volume intravascolare e l'uso di altri medicinali antipertensivi.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

La somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4, come ketoconazolo o ritonavir, è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.5).

Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia del trattamento concomitante di Spedra con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati del fatto che non devono assumere Spedra in tali associazioni.

Uso concomitante di alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare il rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso concomitante di avanafil e alcol può aumentare le possibilità di manifestare ipotensione, capogiri o sincope. I medici devono altresì informare i pazienti su cosa fare in caso di sintomi di ipotensione posturale.

Popolazioni non studiate

Avanafil non è stato studiato in pazienti con disfunzione erettile dovuta a lesione del midollo spinale o ad altri disturbi neurologici e in soggetti con compromissioni renale o epatica gravi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

Nitrati

È stato dimostrato che avanafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati rispetto al placebo in soggetti sani. Si ritiene che ciò derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di avanafil nel pathway dell'ossido nitrico/cGMP. La somministrazione di avanafil a pazienti che stanno usando nitrati organici in qualsiasi forma o donatori di ossido nitrico (come il nitrito di amile) è controindicata. In un paziente che ha assunto avanafil da meno di 12 ore e a cui la somministrazione di nitrati sia ritenuta necessaria dal punto di vista medico in una situazione potenzialmente fatale, la probabilità di una riduzione significativa e potenzialmente pericolosa della pressione arteriosa aumenta. In queste circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto attenta supervisione medica, con un appropriato monitoraggio emodinamico (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica

Essendo un vasodilatatore, avanafil può ridurre la pressione arteriosa sistemica. Se Spedra viene usato in associazione con un altro medicinale che riduce la pressione arteriosa sistemica, gli effetti additivi possono causare ipotensione sintomatica (ad es. capogiri, stordimento, sincope o quasi-sincope). Negli studi clinici di fase 3 non si sono rilevati eventi di "ipotensione", ma sono stati osservati episodi occasionali di "capogiri" (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici di fase 3 è stato osservato un episodio di "sincope" durante il trattamento con placebo e uno durante il trattamento con 100 mg di avanafil (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con ostruzione della gittata ventricolare sinistra (ad es. stenosi aortica, stenosi subaortica ipertrofica idiopatica) e quelli con grave compromissione del controllo da parte del sistema nervoso

autonomo della pressione arteriosa possono essere particolarmente sensibili all'azione dei vasodilatatori, incluso avanafil.

Alfa-bloccanti

Le interazioni emodinamiche con doxazosina e tamsulosina sono state studiate su soggetti sani in uno studio crossover a due vie. In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con doxazosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l'effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 2,5 mmHg e di 6,0 mmHg. In totale 7 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti che ricevevano un trattamento stabile con tamsulosina, le medie delle massime riduzioni, sottratto l'effetto del placebo, della pressione sistolica in piedi e in posizione supina in seguito a somministrazione di avanafil erano rispettivamente di 3,6 mmHg e di 3,1 mmHg e 5 pazienti su 24 hanno presentato, in seguito a somministrazione di avanafil, valori pressori o riduzioni rispetto al basale di potenziale significatività clinica (vedere paragrafo 4.4).

Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti

È stato condotto uno studio clinico per valutare l'effetto di avanafil sul potenziamento degli effetti di riduzione della pressione arteriosa di alcuni medicinali antipertensivi (amlodipina ed enalapril). I risultati hanno mostrato una media della riduzione massima della pressione arteriosa in posizione supina pari a 2/3 mmHg rispetto a placebo con enalapril e pari a 1/-1 mmHg con amlodipina quando avanafil è stato somministrato in concomitanza. Vi era una differenza statisticamente significativa della riduzione massima rispetto al basale della pressione diastolica in posizione supina solo con enalapril e avanafil, valore che tornava al basale 4 ore dopo la dose di avanafil. In entrambe le coorti, un soggetto ha presentato una riduzione della pressione arteriosa senza sintomi di ipotensione, che si è risolta entro 1 ora dall'esordio. Avanafil non ha effetti sulla farmacocinetica di amlodipina, ma amlodipina aumenta l'esposizione massima e totale ad avanafil rispettivamente del 28% e del 60% (vedere paragrafo 4.4).

Alcol

Il consumo di alcol in associazione con avanafil può aumentare la possibilità di ipotensione sintomatica. In uno studio crossover a tre vie e a singola dose in soggetti sani, la media della riduzione massima della pressione diastolica era significativamente superiore in seguito alla somministrazione di avanafil con alcol, rispetto ad avanafil da solo (3,2 mmHg) o all'alcol da solo (5,0 mmHg) (vedere paragrafo 4.4).

Altri trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di avanafil e altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altre sostanze su avanafil

Avanafil è un substrato del CYP3A4 ed è metabolizzato principalmente da tale citocromo. Alcuni studi hanno dimostrato che i medicinali che inibiscono il CYP3A4 possono aumentare l'esposizione ad avanafil (vedere paragrafo 4.2).

Inibitori del CYP3A4

Ketoconazolo (400 mg al giorno), un inibitore selettivo e molto potente del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l'esposizione (AUC) di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 3 volte e di 14 volte e ha allungato l'emivita di avanafil a circa 9 ore. Ritonavir (600 mg al giorno), un inibitore molto potente del CYP3A4, che inibisce anche il CYP2C9, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 50 mg di avanafil rispettivamente di 2 volte e di 13 volte e ha allungato l'emivita di avanafil a circa 9 ore. È atteso che altri potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. itraconazolo, voriconazolo, claritromicina, nefazodone, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di avanafil e di potenti inibitori del CYP3A4 è controindicata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Eritromicina (500 mg al giorno), un inibitore moderato del CYP3A4, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa 2 volte e 3 volte e ha allungato l'emivita di avanafil a circa 8 ore. E' atteso che altri inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil) abbiano effetti simili. Di conseguenza, la dose massima raccomandata di avanafil è 100 mg, da non superare una volta ogni 48 ore per i pazienti che assumono in concomitanza inibitori moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2).

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche, altri inibitori del CYP3A4, incluso il succo di pompelmo, aumentano probabilmente l'esposizione di avanafil. I pazienti devono essere informati di evitare di bere il succo di pompelmo nelle 24 precedenti all'assunzione di avanafil.

Substrati del CYP3A4

Amlodipina (5 mg al giorno) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di una singola dose di 200 mg di avanafil rispettivamente di circa il 28% e il 60%. Queste variazioni dell'esposizione non sono considerate clinicamente significative. Una singola dose di avanafil non ha avuto alcun effetto sui livelli plasmatici di amlodipina.

Sebbene non siano state studiate interazioni specifiche di avanafil con rivaroxaban e apixaban (entrambi substrati del CYP3A4), non si prevedono tali interazioni.

Induttori del citocromo P450

L'effetto potenziale degli induttori del CYP, soprattutto degli induttori del CYP3A4 (ad es. bosentan, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina) sulla farmacocinetica e l'efficacia di avanafil non è stato valutato. L'uso concomitante di avanafil e di un induttore del CYP non è raccomandato in quanto potrebbe ridurre l'efficacia di avanafil.

Effetti di avanafil su altri medicinali

Inibizione del citocromo P450

Negli studi *in vitro* in microsomi epatici umani, avanafil ha mostrato un potenziale trascurabile di interazioni farmaco-farmaco con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Inoltre, i metaboliti di avanafil (M4, M16 e M27) hanno anche dimostrato un'inibizione minima dei CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. In base a questi dati, non si prevede che avanafil abbia un effetto significativo su altri medicinali metabolizzati da questi enzimi.

I dati *in vitro* hanno identificato potenziali interazioni di avanafil con i CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, mentre ulteriori studi clinici usando omeprazolo, rosiglitazone e desipramina non hanno rivelato interazioni clinicamente rilevanti con i CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

Induzione del citocromo P450

L'induzione potenziale di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 da parte di avanafil valutata in epatociti umani primari *in vitro* non ha rivelato potenziali interazioni a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Trasportatori

I risultati *in vitro* hanno mostrato una capacità modesta di avanafil di agire come substrato della P-gp e come inibitore della P-gp con digossina come substrato, a concentrazioni di avanafil inferiori alla concentrazione intestinale calcolata. La potenziale capacità di avanafil di interferire con il trasporto di altri medicinali mediati dalla P-gp non è nota.

Sulla base dei dati da studi *in vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil potrebbe agire come un inibitore di BCRP.

A concentrazioni clinicamente rilevanti avanafil non agisce come inibitore di OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

L'effetto di avanafil su altri trasportatori non è noto.

Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un ulteriore effetto di riduzione della pressione sanguigna sistemica quando gli inibitori della PDE5 sono assunti in associazione con riociguat. Negli studi clinici riociguat ha mostrato di aumentare gli effetti ipotensivi degli inibitori della PDE5. Nella popolazione studiata non vi era evidenza di un effetto clinico favorevole conseguente all'uso della combinazione. L'uso concomitante di riociguat con inibitori della PDE5, compreso avanafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non esistono dati relativi all'uso di avanafil durante l'allattamento.

Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla motilità o sulla morfologia dello sperma dopo singole somministrazioni orali di 200 mg di avanafil in volontari sani.

In uno studio clinico eseguito in volontari sani e maschi adulti con disfunzione erettile lieve, la somministrazione giornaliera di dosi orali di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, il numero, la motilità o la morfologia degli spermatozoi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Spedra altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poiché in studi clinici su avanafil sono stati segnalati capogiri e disturbi della vista, i pazienti devono essere consapevoli della propria reazione a Spedra prima di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Spedra si basa su 2,566 soggetti esposti ad avanafil durante il programma di sviluppo clinico. Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici sono state cefalea, vampate, congestione nasale e dei seni paranasali e dolore dorsale. Gli eventi avversi generali e le reazioni avverse per i soggetti trattati con avanafil erano più frequenti nei soggetti con indice di massa corporea (IMC) normale (IMC < 25).

Nello studio clinico a lungo termine, la percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse si è ridotta con l'aumento della durata del trattamento.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in studi clinici controllati verso placebo in base alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non comune ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), raro ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000), molto raro (< 1/10\ 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|--|--------------------|--|---|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Infezioni ed infestazioni | | | Influenza Nasofaringite |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Allergia stagionale |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | Gotta |
| Disturbi psichiatrici | | | Insonnia Eiaculazione precoce Percezioni inadeguate |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Capogiri Sonnolenza Cefalea sinusale | Iperattività psicomotoria |
| Patologie dell'occhio | | Offuscamento della vista | |
| Patologie cardiache | | Palpitazioni | Angina pectoris Tachicardia |
| Patologie vascolari | Vampate | Vampate di calore | Iperensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Congestione nasale | Congestione dei seni paranasali Dispnea da sforzo | Rinorrea Congestione dell'apparato respiratorio superiore Epistassi |
| Patologie gastrointestinali | | Dispepsia Nausea Vomito Disturbi allo stomaco | Secchezza delle fauci Gastrite Dolore alla parte inferiore dell'addome Diarrea |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Eruzione cutanea |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Dolore dorsale Rigidità muscolare | Dolore ai fianchi Mialgia Spasmi muscolari |
| Patologie renali e urinarie | | | Pollachiuria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | | Disturbi al pene Erezione spontanea del pene Prurito genitale |

| Reazione avversa (termine preferito MedDRA) | | | |
|---|---------------|--|--|
| Classificazione per sistemi e organi | Comune | Non comune | Rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Affaticamento | Astenia Dolore toracico Malattia simil-influenzale Edema periferico |
| Esami diagnostici | | Aumento degli enzimi epatici Elettrocardiogramma anormale Aumento della frequenza cardiaca | Aumento della pressione arteriosa Presenza di sangue nelle urine Soffio al cuore Aumento degli antigeni prostatici specifici Aumento ponderale Aumento della bilirubina ematica Aumento della creatinina ematica Aumento della temperatura corporea |

Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION) e perdita improvvisa dell'udito sono state segnalate con altri inibitori della PDE5 in un piccolo numero di casi nel corso di studi clinici e dell'esperienza post-commercializzazione. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil (vedere paragrafo 4.4).

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di priapismo. Non sono stati segnalati casi durante gli studi clinici su avanafil.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione e di studi clinici è stato segnalato con altri inibitori della PDE5 un piccolo numero di casi di ematuria, ematospermia ed emorragia del pene.

Nel corso dell'esperienza post-commercializzazione è stata segnalata ipotensione con altri inibitori della PDE5 e negli studi clinici con avanafil sono stati segnalati capogiri, un sintomo comunemente causato dall'abbassamento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole fino a 800 mg di avanafil sono state somministrate a soggetti sani e dosi giornaliere multiple fino a 300 mg sono state somministrate a pazienti. Le reazioni avverse erano simili a quelle osservate a dosaggi più bassi, ma i tassi d'incidenza e la gravità erano maggiori.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto standard quando necessario. Non è atteso che la dialisi renale acceleri la clearance in quanto avanafil è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non è eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici: Farmaci impiegati nella disfunzione erettile. Codice ATC: G04BE10.

Meccanismo d'azione

Avanafil è un inibitore reversibile, potente e altamente selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) specifica per la guanosina monofosfato ciclico (cGMP). Quando la stimolazione sessuale causa il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte di avanafil produce un aumento dei livelli di cGMP nei corpi cavernosi del pene. Ciò determina il rilassamento dei muscoli lisci e l'afflusso di sangue nei tessuti del pene, con conseguente erezione. Avanafil non ha alcun effetto in assenza di stimolazione sessuale.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che avanafil è altamente selettivo per la PDE5. Il suo effetto è più potente sulla PDE5 che su altre fosfodiesterasi note (> 100 volte rispetto a PDE6; > 1 000 volte rispetto a PDE4, PDE8 e PDE10; > 5 000 volte rispetto a PDE2 e PDE7; > 10 000 volte rispetto a PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). Avanafil è > 100 volte più potente sulla PDE5 che sulla PDE6, che si trova nella retina e che è responsabile della fototrasduzione. La selettività di circa 20 000 volte superiore per la PDE5 rispetto alla PDE3, un enzima che si trova nel cuore e nei vasi sanguigni, è importante in quanto la PDE3 è coinvolta nel controllo della contrazione cardiaca.

In uno studio di pletismografia del pene (RigiScan), avanafil 200 mg ha prodotto erezioni considerate sufficienti per la penetrazione (60% di rigidità secondo RigiScan) in alcuni uomini già entro 20 minuti dopo la somministrazione e la risposta globale di questi soggetti ad avanafil è stata statisticamente significativa, rispetto al placebo, nell'intervallo di tempo 20-40 minuti.

Efficacia e sicurezza clinica

In studi clinici, è stato valutato l'effetto di avanafil sulla capacità degli uomini affetti da disfunzione erettile (DE) di raggiungere e mantenere un'erezione sufficiente per un'attività sessuale soddisfacente. Avanafil è stato valutato in 4 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, a gruppi paralleli, di una durata massima di 3 mesi nella popolazione generale affetta da DE, in pazienti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2 e DE, e in pazienti affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale. Il quarto studio ha esaminato l'insorgenza d'azione di avanafil nei due dosaggi 100 e 200 mg, in termini di percentuale di tentativi sessuali con conseguente completamento soddisfacente del rapporto sessuale per soggetto. In totale 1774 pazienti hanno ricevuto avanafil, al bisogno e a dosi di 50 mg (in uno studio), 100 mg e 200 mg (in quattro studi). I pazienti dovevano assumere 1 dose del medicinale in studio circa 30 minuti prima dell'inizio dell'attività sessuale. Nel quarto studio i pazienti sono stati incoraggiati a tentare un rapporto sessuale approssimativamente dopo 15 minuti dalla somministrazione, per valutare l'insorgenza dell'effetto eretto genico di avanafil, assunto in base alle necessità, alla dose di 100 o 200 mg.

Inoltre, un sottogruppo di pazienti è stato arruolato in uno studio di estensione in aperto in cui 493 pazienti hanno ricevuto avanafil per almeno 6 mesi e 153 pazienti per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati inizialmente assegnati ad avanafil 100 mg e, in qualsiasi momento durante lo studio, potevano

richiedere di aumentare la dose di avanafil a 200 mg o di ridurla a 50 mg in base alla loro risposta individuale al trattamento.

In tutti gli studi, sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi di tutte le misure di efficacia primaria per tutte e tre le dosi di avanafil rispetto al placebo. Queste differenze si sono mantenute nel trattamento a lungo termine (come emerso dagli studi nella popolazione generale affetta di DE, nei diabetici con DE, negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale nerve-sparing bilaterale e nello studio di estensione in aperto).

Nella popolazione generale affetta da DE, la percentuale media di tentativi risultanti in un rapporto sessuale riuscito è stata all'incirca del 47%, 58% e 59%, rispettivamente nei gruppi trattati con 50 mg, 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 28% circa con placebo.

Negli uomini affetti sia da diabete mellito di tipo 1 che di tipo 2, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 34% e del 40%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 21% circa del gruppo placebo.

Negli uomini affetti da DE in seguito a prostatectomia radicale bilaterale nerve-sparing, la percentuale media di tentativi risultanti in rapporti sessuali riusciti è stata all'incirca del 23% e del 26%, rispettivamente per i gruppi trattati con 100 mg e 200 mg di avanafil, rispetto al 9% circa del gruppo placebo.

Nello studio relativo all'insorgenza d'azione, avanafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della variabile primaria di efficacia (percentuale media di risposte positive per soggetto, a partire dal momento della somministrazione della dose, al Sexual Encounter Profile 3 – SEP3) rispetto al placebo, con una percentuale di rapporti sessuali andati a buon fine approssimativamente 15 minuti dopo la somministrazione pari al 24,71% per la dose da 100 mg e al 28,18% per la dose da 200 mg, rispetto al 13,78% del placebo.

In tutti gli studi principali su avanafil, la percentuale di tentativi di rapporti sessuali riusciti è stata significativamente superiore per tutte le dosi di avanafil rispetto al placebo per tutti gli intervalli post-somministrazione esaminati.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spedra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Avanafil è rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale, con un T_{max} mediano compreso tra 30 e 45 minuti. La sua farmacocinetica è proporzionale alla dose nell'intervallo posologico raccomandato. Viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico (soprattutto CYP3A4). L'uso concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo e ritonavir) è associato a una maggiore esposizione plasmatica di avanafil (vedere paragrafo 4.5). Avanafil ha un'emivita terminale di circa 6-17 ore.

Assorbimento

Avanafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime osservate vengono raggiunte entro 0,5-0,75 ore dalla somministrazione orale a digiuno. Quando avanafil viene assunto con un pasto ricco di grassi, il tasso di assorbimento è ridotto, con un ritardo medio del T_{max} di 1,25 ore e una riduzione media della C_{max} del 39% (200 mg). Non vi sono effetti sull'ampiezza dell'esposizione (AUC). Le piccole variazioni della C_{max} di avanafil sono considerate di minima significatività clinica.

Distribuzione

Avanafil è legato alle proteine plasmatiche per il 99% circa. Il legame alle proteine è indipendente dalle concentrazioni totali del principio attivo, dall'età e dalla funzione renale o epatica.

Avanafil non si accumula nel plasma quando somministrato due volte al giorno per 7 giorni alla dose di 200 mg.

In base alle misurazioni di avanafil nello sperma di volontari sani 45-90 minuti dopo la somministrazione, meno dello 0,0002% della dose somministrata è presente nello sperma dei pazienti.

Biotrasformazione

Avanafil è eliminato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Le concentrazioni plasmatiche dei principali metaboliti circolanti, M4 e M16, sono rispettivamente pari al 23% e al 29% del composto originario. Il metabolita M4 mostra un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello di avanafil e una potenza inibitoria *in vitro* per la PDE5 pari al 18% di quella di avanafil. M4 è quindi responsabile del 4% circa dell'attività farmacologica totale. Il metabolita M16 è inattivo nei confronti della PDE5.

Eliminazione

Avanafil è ampiamente metabolizzato negli esseri umani. Dopo somministrazione orale, avanafil viene escreto come metaboliti principalmente nelle feci (il 63% circa della dose orale somministrata) e in misura minore nelle urine (il 21% circa della dose orale somministrata).

Altre popolazioni particolari

Anziani

I pazienti anziani (65 anni o più) hanno un'esposizione comparabile a quella osservata nei pazienti più giovani (18-45 anni). Tuttavia i dati sui soggetti di età superiore a 70 anni sono limitati.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥ 50 , < 80 ml/min) e moderata (clearance della creatinina ≥ 30 , < 50 ml/min), la farmacocinetica di una singola dose da 200 mg di avanafil non è alterata. Non sono disponibili dati per i soggetti affetti da insufficienza renale grave o malattia renale in fase terminale sottoposti a emodialisi.

Compromissione epatica

I soggetti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) hanno un'esposizione comparabile ai soggetti con funzione epatica normale quando è somministrata una singola dose di avanafil di 200 mg.

L'esposizione 4 ore dopo la somministrazione di 200 mg di avanafil è inferiore nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B) rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. La concentrazione massima e l'esposizione sono simili a quelle osservate dopo che soggetti con funzione epatica normale hanno ricevuto una dose efficace di avanafil da 100 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

In uno studio sulla fertilità del ratto e sullo sviluppo embrionale precoce, si sono verificati riduzione della fertilità e della motilità dello sperma, alterazione dei cicli estrali e aumento della percentuale di sperma anormale con l'assunzione di 1 000 mg/kg/giorno, dose che ha anche causato tossicità parentale nei maschi e nelle femmine trattate. In ratti maschi non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità e sui parametri spermatici a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (9 volte l'esposizione umana in base all'AUC del farmaco non legato alla dose di 200 mg). Non sono stati rilevati effetti sui testicoli correlati al trattamento in ratti o topi trattati con dosi fino a 600 o 1 000 mg/kg/giorno per 2 anni, né in cani trattati con avanafil per 9 mesi a esposizioni 110 volte superiori alla dose massima umana raccomandata (MRHD - *Maximum Recommended Human Dose*).

In ratte gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (circa 15 volte la MHRD in base ai mg/m² in un soggetto di 60 kg). Alla dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m²), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m²). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m²) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m²).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Acido fumarico
Idrossipropilcellulosa
Idrossipropilcellulosa poco sostituita
Calcio carbonato
Magnesio stearato
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria di PVC/PCTFE/alluminio in scatole da 2x1, 4x1, 8x1 e 12x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/841/008-011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

o

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 50 mg compresse
avanafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di avanafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4x1 compresse
8x1 compresse
12x1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/841/001 4 compresse
EU/1/13/841/002 8 compresse
EU/1/13/841/003 12 compresse

13. LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Spedra 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

< Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso >

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 50 mg compresse
avanafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini Luxembourg

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 100 mg compresse
avanafil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di avanafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2x1 compresse
4x1 compresse
8x1 compresse
12x1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Spedra 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

< Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso >

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 100 mg compresse
avanafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini Luxembourg

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 200 mg compresse
avanafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 200 mg di avanafil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

4x1 compresse
8x1 compresse
12x1 compresse
2x1 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Spedra 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

< Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso >

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 200 mg compresse
avanafil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Menarini Luxembourg

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spedra 50 mg compresse

avanafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra
3. Come prendere Spedra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spedra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Spedra è chiamato avanafil ed appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5).

Spedra è usato nel trattamento di uomini adulti che soffrono di disfunzione erettile (nota anche come impotenza), rappresentata dalla incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione idonea per l'attività sessuale.

Spedra funziona aiutando i vasi sanguigni del pene a dilatarsi; l'aumentato flusso sanguigno nel pene lo aiuta a restare rigido ed eretto durante l'eccitazione sessuale. Spedra non cura la sua disfunzione.

È importante notare che Spedra funziona soltanto se lei è stimolato sessualmente. Lei e la sua partner dovrete ugualmente usare dei preliminari per prepararvi al rapporto sessuale, così come fareste se lei non stesse assumendo alcun medicinale.

Spedra non le sarà utile se non ha la disfunzione erettile. Spedra non è un medicinale per le donne.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra

Non prenda Spedra:

- se è allergico ad avanafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta assumendo medicinali a base di nitrati per dolori al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra può potenziare gli effetti di questi medicinali e abbassare seriamente la sua pressione arteriosa;
- se sta assumendo medicinali per l'HIV o l'AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir;

- se sta assumendo medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina;
- se ha problemi cardiaci gravi;
- se ha avuto un ictus o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi;
- se ha la pressione bassa o la pressione alta, non controllata con medicinali;
- se ha dolore al torace (angina) o il dolore al torace le viene durante i rapporti sessuali
- se ha un problema grave al fegato o ai reni;
- se ha perso la vista in un occhio a causa di una malattia (neuropatia ottica ischemica non-arteritica [NAION]) che riduce la quantità di sangue agli occhi;
- se altre persone nella sua famiglia soffrono di problemi gravi agli occhi (come la retinite pigmentosa);
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare (ovvero l'elevata pressione sanguigna nei polmoni) e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè l'elevata pressione sanguigna nei polmoni dovuta a coaguli di sangue). Gli inibitori della PDE5 hanno dimostrato di aumentare gli effetti ipotensivi di questo medicinale. Se sta assumendo riociguat o ha dei dubbi, consulti il suo medico.

Non prenda Spedra se una delle situazioni precedenti si applica al suo caso. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Spedra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra:

- se ha problemi al cuore. Potrebbe essere rischioso per lei avere rapporti sessuali;
- se è affetto da “priapismo”, cioè un’erezione persistente della durata di 4 ore o più (può accadere in uomini affetti da malattie quali anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia);
- se ha una anomalia nella forma del suo pene (come angolazione, malattia di Peyronie o fibrosi cavernosa);
- se ha un disturbo della coagulazione o un’ulcera peptica attiva.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Problemi alla vista o all’udito

Alcuni uomini che prendevano medicinali come Spedra hanno avuto problemi alla vista o all'udito (per maggiori dettagli vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4). Non è noto se questi problemi siano dovuti direttamente a Spedra, ad altre malattie concomitanti o ad un insieme di fattori.

Bambini e adolescenti

Spedra non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Spedra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in quanto Spedra può influenzare l'effetto di alcuni di essi. Alcuni altri medicinali possono a loro volta influenzare l'effetto di Spedra.

In particolare, informi il medico e non assuma Spedra se sta prendendo medicinali a base di nitrati per il dolore al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra potenzia gli effetti di questi medicinali e abbassa seriamente la sua pressione arteriosa. Inoltre non assuma Spedra se sta prendendo medicinali per l’HIV o l’AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir o medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina (vedere la parte iniziale del paragrafo 2 “Non prenda Spedra”).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- i cosiddetti alfa-bloccanti, per problemi di prostata o per l'abbassamento della pressione arteriosa alta;
- medicinali per il battito cardiaco irregolare ("aritmia") come chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo;
- antibiotici per le infezioni come eritromicina;
- fenobarbital o primidone per l'epilessia;
- carbamazepina, per l'epilessia, per stabilizzare l'umore o per determinati tipi di dolore;
- altri medicinali che possono ridurre il metabolismo di Spedra nell'organismo ("inibitori moderati del CYP3A4"), tra cui amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil;
- riociguat.

Non usi Spedra insieme ad altri trattamenti per la disfunzione erettile, come sildenafil, tadalafil o vardenafil.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Spedra con bevande e alcol

Il succo di pompelmo può aumentare l'esposizione al medicinale e deve essere evitato nelle 24 ore precedenti all'assunzione di Spedra. Bere alcol insieme all'assunzione di Spedra può aumentare la sua frequenza cardiaca e abbassare la sua pressione arteriosa. Potrebbe avvertire capogiri (specialmente quando è in piedi) e mal di testa o sentire il cuore che le batte nel petto (palpitazioni). Bere alcol può anche ridurre la sua capacità di avere un'erezione.

Fertilità

Spedra non ha influenzato la motilità o la forma degli spermatozoi dopo singole dosi orali da 200 mg in volontari sani.

La somministrazione orale ripetuta di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane a volontari sani e a maschi adulti con disfunzione erettile lieve non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, numero, motilità o morfologia degli spermatozoi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spedra può causare capogiri o alterare la vista. Se capitasse, non guidi, non vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Spedra

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa da 100 mg, al bisogno. Non assuma Spedra più di una volta al giorno.. Il medico potrebbe prescrivere la dose di una compressa da 200 mg se ha deciso che la dose da 100 mg risulti troppo debole per lei, o la dose di una compressa da 50 mg se il medico ha deciso che la compressa da 100 mg risulti troppo forte per lei. Aggiustamenti della dose possono essere necessari anche quando Spedra è usato insieme ad altri medicinali. Se sta assumendo un medicinale come eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil ("inibitori moderati del CYP3A"), la dose raccomandata di Spedra è di una compressa da 100 mg, con un intervallo di almeno 2 giorni tra le dosi.

Prenda Spedra circa 30 minuti prima del rapporto sessuale. Si ricordi che Spedra sarà utile a raggiungere l'erezione soltanto se lei è stimolato sessualmente.

Spedra può essere assunto con o senza il cibo; se assunto con il cibo, potrebbe richiedere più tempo per avere effetto.

Se prende più Spedra di quanto deve

Se prende troppo Spedra, deve informare immediatamente il medico. Potrebbe avere più effetti indesiderati del solito ed essi potrebbero essere più gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Spedra, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi (potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente):

- un'erezione che non passa ("priapismo"). Se ha un'erezione che dura più di 4 ore, è necessario trattarla il prima possibile o il suo pene potrebbe subire danni per un lungo periodo di tempo (inclusa l'incapacità di avere erezioni);
- offuscamento della vista;
- riduzione o perdita improvvisa della vista a uno o a entrambi gli occhi;
- riduzione o perdita improvvisa dell'udito (talvolta potrebbe anche avvertire capogiri o tintinnii nelle orecchie).

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra menzionati.

Altri effetti indesiderati includono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- cefalea;
- vampate;
- congestione nasale.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- capogiri;
- sonnolenza o stanchezza;
- congestione dei seni paranasali;
- dolore dorsale;
- vampate di calore;
- mancanza di fiato durante l'esercizio fisico;
- alterazione dei battiti cardiaci all'elettrocardiogramma (ECG);
- aumento dei battiti cardiaci;
- battito cardiaco accelerato (palpitazioni);
- indigestione, sensazione di dolore allo stomaco;
- offuscamento della vista;
- aumento degli enzimi del fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- influenza;
- malattia simil-influenzale;
- naso chiuso o naso che cola;
- rinite allergica;
- congestione nasale, dei seni paranasali o della parte superiore delle vie respiratorie che portano l'aria ai polmoni;
- gotta;
- disturbi del sonno (insonnia);
- eiaculazione precoce;
- sensazione di disagio;
- incapacità di stare fermo;
- dolore toracico;
- dolore toracico grave;
- battito cardiaco accelerato;
- alta pressione arteriosa;
- secchezza delle fauci;
- mal di stomaco o bruciore di stomaco;
- dolore o disturbi alla parte inferiore dell'addome;
- diarrea;
- eruzione cutanea;
- dolore alla parte inferiore della schiena o alla parte laterale inferiore del petto;
- dolori muscolari;
- contrazioni muscolari;
- bisogno frequente di urinare;
- disturbi del pene;
- erezione spontanea senza stimolazione sessuale;
- prurito nell'area genitale;
- sensazione persistente di debolezza e stanchezza;
- gonfiore dei piedi o delle caviglie;
- aumento della pressione arteriosa;
- urine di colore rosa o rosso, presenza di sangue nelle urine;
- rumore aggiuntivo anomalo del cuore;
- risultati anomali nel test per la prostata denominato 'PSA';
- risultati anomali nei test per la bilirubina, una sostanza chimica prodotta dalla scomposizione normale dei globuli rossi;
- risultati anomali nel test per la creatinina, una sostanza chimica escreta nelle urine, utile per la valutazione della funzionalità renale;
- aumento ponderale;
- febbre.
- perdita di sangue dal naso.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spedra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spedra

- Il principio attivo è avanafil. Ogni compressa contiene 50 mg di avanafil.
- Gli altri componenti sono mannitolo, acido fumarico, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, calcio carbonato, magnesio stearato e ossido ferrico giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Spedra e contenuto della confezione

Spedra è una compressa ovale di colore giallo pallido, con impresso su un lato “50”. Le compresse sono fornite in blister divisibili per dose unitaria contenenti 4x1, 8x1 o 12x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Produttore:

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

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

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

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spedra 100 mg compresse

avanafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra
3. Come prendere Spedra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spedra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Spedra è chiamato avanafil ed appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5).

Spedra è usato nel trattamento di uomini adulti che soffrono di disfunzione erettile (nota anche come impotenza), rappresentata dalla incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione idonea per l'attività sessuale.

Spedra funziona aiutando i vasi sanguigni del pene a dilatarsi; l'aumentato flusso sanguigno nel pene lo aiuta a restare rigido ed eretto durante l'eccitazione sessuale. Spedra non cura la sua disfunzione.

È importante notare che Spedra funziona soltanto se lei è stimolato sessualmente. Lei e la sua partner dovrete ugualmente usare dei preliminari per prepararvi al rapporto sessuale, così come fareste se lei non stesse assumendo alcun medicinale.

Spedra non le sarà utile se non ha la disfunzione erettile. Spedra non è un medicinale per le donne.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra

Non prenda Spedra:

- se è allergico ad avanafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta assumendo medicinali a base di nitrati per dolori al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra può potenziare gli effetti di questi medicinali e abbassare seriamente la sua pressione arteriosa;
- se sta assumendo medicinali per l'HIV o l'AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir;

- se sta assumendo medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina;
- se ha problemi cardiaci gravi;
- se ha avuto un ictus o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi;
- se ha la pressione bassa o la pressione alta, non controllata con medicinali;
- se ha dolore al torace (angina) o il dolore al torace le viene durante i rapporti sessuali
- se ha un problema grave al fegato o ai reni;
- se ha perso la vista in un occhio a causa di una malattia (neuropatia ottica ischemica non-arteritica [NAION]) che riduce la quantità di sangue agli occhi;
- se altre persone nella sua famiglia soffrono di problemi gravi agli occhi (come la retinite pigmentosa);
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare (ovvero l'elevata pressione sanguigna nei polmoni) e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè l'elevata pressione sanguigna nei polmoni dovuta a coaguli di sangue). Gli inibitori della PDE5 hanno dimostrato di aumentare gli effetti ipotensivi di questo medicinale. Se sta assumendo riociguat o ha dei dubbi, consulti il suo medico.

Non prenda Spedra se una delle situazioni precedenti si applica al suo caso. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Spedra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra:

- se ha problemi al cuore. Potrebbe essere rischioso per lei avere rapporti sessuali;
- se è affetto da "priapismo", cioè un'erezione persistente della durata di 4 ore o più (può accadere in uomini affetti da malattie quali anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia);
- se ha una anomalia nella forma del suo pene (come angolazione, malattia di Peyronie o fibrosi cavernosa);
- se ha un disturbo della coagulazione o un'ulcera peptica attiva.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Problemi alla vista o all'udito

Alcuni uomini che prendevano medicinali come Spedra hanno avuto problemi alla vista o all'udito (per maggiori dettagli vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4). Non è noto se questi problemi siano dovuti direttamente a Spedra, ad altre malattie concomitanti o ad un insieme di fattori.

Bambini e adolescenti

Spedra non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Spedra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in quanto Spedra può influenzare l'effetto di alcuni di essi. Alcuni altri medicinali possono a loro volta influenzare l'effetto di Spedra.

In particolare, informi il medico e non assuma Spedra se sta prendendo medicinali a base di nitrati per il dolore al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra potenzia gli effetti di questi medicinali e abbassa seriamente la sua pressione arteriosa. Inoltre non assuma Spedra se sta prendendo medicinali per l'HIV o l'AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir o medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o

determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina (vedere la parte iniziale del paragrafo 2 “Non prenda Spedra”).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- i cosiddetti alfa-bloccanti, per problemi di prostata o per l’abbassamento della pressione arteriosa alta;
- medicinali per il battito cardiaco irregolare (“aritmia”) come chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo;
- antibiotici per le infezioni come eritromicina;
- fenobarbital o primidone per l’epilessia;
- carbamazepina, per l’epilessia, per stabilizzare l’umore o per determinati tipi di dolore;
- altri medicinali che possono ridurre il metabolismo di Spedra nell’organismo (“inibitori moderati del CYP3A4”), tra cui amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil;
- riociguat.

Non usi Spedra insieme ad altri trattamenti per la disfunzione erettile, come sildenafil, tadalafil o vardenafil.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Spedra con bevande e alcol

Il succo di pompelmo può aumentare l’esposizione al medicinale e deve essere evitato nelle 24 ore precedenti all’assunzione di Spedra. Bere alcol insieme all’assunzione di Spedra può aumentare la sua frequenza cardiaca e abbassare la sua pressione arteriosa. Potrebbe avvertire capogiri (specialmente quando è in piedi) e mal di testa o sentire il cuore che le batte nel petto (palpitazioni). Bere alcol può anche ridurre la sua capacità di avere un’erezione.

Fertilità

Spedra non ha influenzato la motilità o la forma degli spermatozoi dopo singole dosi orali da 200 mg in volontari sani.

La somministrazione orale ripetuta di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane a volontari sani e a maschi adulti con disfunzione erettile lieve non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, numero, motilità o morfologia degli spermatozoi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spedra può causare capogiri o alterare la vista. Se capitasse, non guidi, non vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Spedra

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa da 100 mg, al bisogno. Non assuma Spedra più di una volta al giorno. Il medico potrebbe prescrivere la dose di una compressa da 200 mg se ha deciso che la dose da 100 mg risulti troppo debole per lei, o la dose di una compressa da 50 mg se il medico ha deciso che la compressa da 100 mg risulti troppo forte per lei. Aggiustamenti della dose possono essere necessari anche quando Spedra è usato insieme ad altri medicinali. Se sta assumendo un medicinale come eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil

(“inibitori moderati del CYP3A”), la dose raccomandata di Spedra è di una compressa da 100 mg, con un intervallo di almeno 2 giorni tra le dosi.

Prenda Spedra all'incirca dai 15 ai 30 minuti prima del rapporto sessuale. Si ricordi che Spedra sarà utile a raggiungere l'erezione soltanto se lei è stimolato sessualmente.

Spedra può essere assunto con o senza il cibo; se assunto con il cibo, potrebbe richiedere più tempo per avere effetto.

Se prende più Spedra di quanto deve

Se prende troppo Spedra, deve informare immediatamente il medico. Potrebbe avere più effetti indesiderati del solito ed essi potrebbero essere più gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Spedra, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi (potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente):

- un'erezione che non passa (“priapismo”). Se ha un'erezione che dura più di 4 ore, è necessario trattarla il prima possibile o il suo pene potrebbe subire danni per un lungo periodo di tempo (inclusa l'incapacità di avere erezioni);
- offuscamento della vista;
- riduzione o perdita improvvisa della vista a uno o a entrambi gli occhi;
- riduzione o perdita improvvisa dell'udito (talvolta potrebbe anche avvertire capogiri o tintinnii nelle orecchie).

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra menzionati.

Altri effetti indesiderati includono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- cefalea;
- vampate;
- congestione nasale.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- capogiri;
- sonnolenza o stanchezza;
- congestione dei seni paranasali;
- dolore dorsale;
- vampate di calore;
- mancanza di fiato durante l'esercizio fisico;
- alterazione dei battiti cardiaci all'elettrocardiogramma (ECG);
- aumento dei battiti cardiaci;
- battito cardiaco accelerato (palpitazioni);
- indigestione, sensazione di dolore allo stomaco;
- offuscamento della vista;

- aumento degli enzimi del fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- influenza;
- malattia simil-influenzale;
- naso chiuso o naso che cola;
- rinite allergica;
- congestione nasale, dei seni paranasali o della parte superiore delle vie respiratorie che portano l'aria ai polmoni;
- gotta;
- disturbi del sonno (insonnia);
- eiaculazione precoce;
- sensazione di disagio;
- incapacità di stare fermo;
- dolore toracico;
- dolore toracico grave;
- battito cardiaco accelerato;
- alta pressione arteriosa;
- secchezza delle fauci;
- mal di stomaco o bruciore di stomaco;
- dolore o disturbi alla parte inferiore dell'addome;
- diarrea;
- eruzione cutanea;
- dolore alla parte inferiore della schiena o alla parte laterale inferiore del petto;
- dolori muscolari;
- contrazioni muscolari;
- bisogno frequente di urinare;
- disturbi del pene;
- erezione spontanea senza stimolazione sessuale;
- prurito nell'area genitale;
- sensazione persistente di debolezza e stanchezza;
- gonfiore dei piedi o delle caviglie;
- aumento della pressione arteriosa;
- urine di colore rosa o rosso, presenza di sangue nelle urine;
- rumore aggiuntivo anomalo del cuore;
- risultati anomali nel test per la prostata denominato 'PSA';
- risultati anomali nei test per la bilirubina, una sostanza chimica prodotta dalla scomposizione normale dei globuli rossi;
- risultati anomali nel test per la creatinina, una sostanza chimica escreta nelle urine, utile per la valutazione della funzionalità renale;
- aumento ponderale;
- febbre;
- perdita di sangue dal naso.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spedra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spedra

- Il principio attivo è avanafil. Ogni compressa contiene 100 mg di avanafil.
- Gli altri componenti sono mannitolo, acido fumarico, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, calcio carbonato, magnesio stearato e ossido ferrico giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Spedra e contenuto della confezione

Spedra è una compressa ovale di colore giallo pallido, con impresso su un lato “100”. Le compresse sono fornite in blister divisibili per dose unitaria contenenti 2x1, 4x1, 8x1 o 12x1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Produttore:

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

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spedra 200 mg compresse

avanafil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra
3. Come prendere Spedra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spedra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Spedra e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Spedra è chiamato avanafil ed appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5).

Spedra è usato nel trattamento di uomini adulti che soffrono di disfunzione erettile (nota anche come impotenza), rappresentata dalla incapacità di raggiungere o mantenere l'erezione idonea per l'attività sessuale.

Spedra funziona aiutando i vasi sanguigni del pene a dilatarsi; l'aumentato flusso sanguigno nel pene lo aiuta a restare rigido ed eretto durante l'eccitazione sessuale. Spedra non cura la sua disfunzione.

È importante notare che Spedra funziona soltanto se lei è stimolato sessualmente. Lei e la sua partner dovrete ugualmente usare dei preliminari per prepararvi al rapporto sessuale, così come fareste se lei non stesse assumendo alcun medicinale.

Spedra non le sarà utile se non ha la disfunzione erettile. Spedra non è un medicinale per le donne.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Spedra

Non prenda Spedra:

- se è allergico ad avanafil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se sta assumendo medicinali a base di nitrati per dolori al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra può potenziare gli effetti di questi medicinali e abbassare seriamente la sua pressione arteriosa
- se sta assumendo medicinali per l'HIV o l'AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir

- se sta assumendo medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina
- se ha problemi cardiaci gravi
- se ha avuto un ictus o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi
- se ha la pressione bassa o la pressione alta, non controllata con medicinali
- se ha dolore al torace (angina) o il dolore al torace le viene durante i rapporti sessuali
- se ha un problema grave al fegato o ai reni
- se ha perso la vista in un occhio a causa di una malattia (neuropatia ottica ischemica non-arteritica [NAION]) che riduce la quantità di sangue agli occhi
- se altre persone nella sua famiglia soffrono di problemi gravi agli occhi (come la retinite pigmentosa)
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare (ovvero l'elevata pressione sanguigna nei polmoni) e l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè l'elevata pressione sanguigna nei polmoni dovuta a coaguli di sangue). Gli inibitori della PDE5 hanno dimostrato di aumentare gli effetti ipotensivi di questo medicinale. Se sta assumendo riociguat o ha dei dubbi, consulti il suo medico.

Non prenda Spedra se una delle situazioni precedenti si applica al suo caso. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista prima di prendere Spedra.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra:

- se ha problemi al cuore. Potrebbe essere rischioso per lei avere rapporti sessuali;
- se è affetto da “priapismo”, cioè un'erezione persistente della durata di 4 ore o più (può accadere in uomini affetti da malattie quali anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia);
- se ha una anomalia nella forma del suo pene (come angolazione, malattia di Peyronie o fibrosi cavernosa);
- se ha un disturbo della coagulazione o un'ulcera peptica attiva.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Problemi alla vista o all'udito

Alcuni uomini che prendevano medicinali come Spedra hanno avuto problemi alla vista o all'udito (per maggiori dettagli vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4). Non è noto se questi problemi siano dovuti direttamente a Spedra, ad altre malattie concomitanti o ad un insieme di fattori.

Bambini e adolescenti

Spedra non deve essere assunto da bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Spedra

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in quanto Spedra può influenzare l'effetto di alcuni di essi. Alcuni altri medicinali possono a loro volta influenzare l'effetto di Spedra.

In particolare, informi il medico e non assuma Spedra se sta prendendo medicinali a base di nitrati per il dolore al torace (angina), come il nitrito di amile o la nitroglicerina. Spedra potenzia gli effetti di questi medicinali e abbassa seriamente la sua pressione arteriosa. Inoltre non assuma Spedra se sta prendendo medicinali per l'HIV o l'AIDS, come ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir o medicinali per le infezioni fungine, come ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo o determinati antibiotici per le infezioni batteriche, come claritromicina o telitromicina (vedere la parte iniziale del paragrafo 2 “Non prenda Spedra”).

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- i cosiddetti alfa-bloccanti, per problemi di prostata o per l'abbassamento della pressione arteriosa alta;
- medicinali per il battito cardiaco irregolare ("aritmia") come chinidina, procainamide, amiodarone o sotalolo;
- antibiotici per le infezioni come eritromicina;
- fenobarbital o primidone per l'epilessia;
- carbamazepina, per l'epilessia, per stabilizzare l'umore o per determinati tipi di dolore;
- altri medicinali che possono ridurre il metabolismo di Spedra nell'organismo ("inibitori moderati del CYP3A4"), tra cui amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil;
- riociguat.

Non usi Spedra insieme ad altri trattamenti per la disfunzione erettile, come sildenafil, tadalafil o vardenafil.

Se una qualsiasi delle situazioni sopra descritte si applica al suo caso, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Spedra. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Spedra con bevande e alcol

Il succo di pompelmo può aumentare l'esposizione al medicinale e deve essere evitato nelle 24 ore precedenti all'assunzione di Spedra.

Bere alcol insieme all'assunzione di Spedra può aumentare la sua frequenza cardiaca e abbassare la sua pressione arteriosa. Potrebbe avvertire capogiri (specialmente quando è in piedi) e mal di testa o sentire il cuore che le batte nel petto (palpitazioni). Bere alcol può anche ridurre la sua capacità di avere un'erezione.

Fertilità

Spedra non ha influenzato la motilità o la forma degli spermatozoi dopo singole dosi orali da 200 mg in volontari sani.

La somministrazione orale ripetuta di avanafil 100 mg per un periodo di 26 settimane a volontari sani e a maschi adulti con disfunzione erettile lieve non è stata associata a effetti collaterali sulla concentrazione, numero, motilità o morfologia degli spermatozoi.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Spedra può causare capogiri o alterare la vista. Se capitasse, non guidi, non vada in bicicletta e non usi strumenti o macchinari.

3. Come prendere Spedra

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa da 100 mg, al bisogno. Non assuma Spedra più di una volta al giorno. Il medico potrebbe prescrivere la dose di una compressa da 200 mg se ha deciso che la dose da 100 mg risulti troppo debole per lei, o la dose di una compressa da 50 mg se il medico ha deciso che la compressa da 100 mg risulti troppo forte per lei. Aggiustamenti della dose possono essere necessari anche quando Spedra è usato insieme ad altri medicinali. Se sta assumendo un medicinale come eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazolo, fosamprenavir e verapamil ("inibitori moderati del CYP3A"), la dose raccomandata di Spedra è di una compressa da 100 mg, con un intervallo di almeno 2 giorni tra le dosi.

Prenda Spedra all'incirca dai 15 ai 30 minuti prima del rapporto sessuale. Si ricordi che Spedra sarà utile a raggiungere l'erezione soltanto se lei è stimolato sessualmente.

Spedra può essere assunto con o senza il cibo; se assunto con il cibo, potrebbe richiedere più tempo per avere effetto.

Se prende più Spedra di quanto deve

Se prende troppo Spedra, deve informare immediatamente il medico. Potrebbe avere più effetti indesiderati del solito ed essi potrebbero essere più gravi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Spedra, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi (potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente):

- un'erezione che non passa ("priapismo"). Se ha un'erezione che dura più di 4 ore, è necessario trattarla il prima possibile o il suo pene potrebbe subire danni per un lungo periodo di tempo (inclusa l'incapacità di avere erezioni);
- offuscamento della vista;
- riduzione o perdita improvvisa della vista a uno o a entrambi gli occhi;
- riduzione o perdita improvvisa dell'udito (talvolta potrebbe anche avvertire capogiri o tintinnii nelle orecchie).

Interrompa l'assunzione di Spedra e si rivolga immediatamente a un medico se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati gravi sopra menzionati.

Altri effetti indesiderati includono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- cefalea;
- vampate;
- congestione nasale.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- capogiri;
- sonnolenza o stanchezza;
- congestione dei seni paranasali;
- dolore dorsale;
- vampate di calore;
- mancanza di fiato durante l'esercizio fisico;
- alterazione dei battiti cardiaci all'elettrocardiogramma (ECG);
- aumento dei battiti cardiaci;
- battito cardiaco accelerato (palpitazioni);
- indigestione, sensazione di dolore allo stomaco;
- offuscamento della vista;
- aumento degli enzimi del fegato.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- influenza;
- malattia simil-influenzale;
- naso chiuso o naso che cola;
- rinite allergica;
- congestione nasale, dei seni paranasali o della parte superiore delle vie respiratorie che portano l'aria ai polmoni;
- gotta;
- disturbi del sonno (insonnia);
- eiaculazione precoce;
- sensazione di disagio;
- incapacità di stare fermo;
- dolore toracico;
- dolore toracico grave;
- battito cardiaco accelerato;
- alta pressione arteriosa;
- secchezza delle fauci;
- mal di stomaco o bruciore di stomaco;
- dolore o disturbi alla parte inferiore dell'addome;
- diarrea;
- eruzione cutanea;
- dolore alla parte inferiore della schiena o alla parte laterale inferiore del petto;
- dolori muscolari;
- contrazioni muscolari;
- bisogno frequente di urinare;
- disturbi del pene;
- erezione spontanea senza stimolazione sessuale;
- prurito nell'area genitale;
- sensazione persistente di debolezza e stanchezza;
- gonfiore dei piedi o delle caviglie;
- aumento della pressione arteriosa;
- urine di colore rosa o rosso, presenza di sangue nelle urine;
- rumore aggiuntivo anomalo del cuore;
- risultati anomali nel test per la prostata denominato 'PSA';
- risultati anomali nei test per la bilirubina, una sostanza chimica prodotta dalla scomposizione normale dei globuli rossi;
- risultati anomali nel test per la creatinina, una sostanza chimica escreta nelle urine, utile per la valutazione della funzionalità renale;
- aumento ponderale;
- febbre.
- perdita di sangue dal naso

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Spedra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Spedra

- Il principio attivo è avanafil. Ogni compressa contiene 200 mg di avanafil.
- Gli altri componenti sono mannitolo, acido fumarico, idrossipropilcellulosa, idrossipropilcellulosa poco sostituita, calcio carbonato, magnesio stearato e ossido ferrico giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Spedra e contenuto della confezione

Spedra è una compressa ovale di colore giallo pallido, con impresso su un lato “200”. Le compresse sono fornite in blister divisibili per dose unitaria contenenti 2x1, 4x1, 8x1 o 12x1 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Produttore:

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

o

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: + 46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: + 46 8355933

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: + 46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Sverige
Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.