ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 50 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de avanafilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos ovalados de color amarillo claro con “50” grabado en un lateral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.

Para que Spedra sea eficaz es necesaria la estimulación sexual.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos
La dosis recomendada es de 100 mg tomados a demanda aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la actividad sexual (ver sección 5.1). Dependiendo de la eficacia y tolerabilidad individual, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg o disminuir a 50 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Para obtener una respuesta al tratamiento se requiere estimulación sexual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada de 70 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 80 ml/min) que fueron incluidos en estudios de fase 3 mostraron una disminución de la eficacia en comparación con aquellos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática
Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) deben iniciar el tratamiento con la dosis mínima eficaz y ajustar la posología en función de la tolerancia.

Uso en varones con diabetes
No es necesario ajustar la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para Spedra en la población pediátrica para la disfunción eréctil.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

En los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo), la dosis máxima recomendada de avanafilo no debe superar los 100 mg, con un intervalo de al menos 48 horas entre dosis (ver sección 4.5).

Forma de administración
Para vía oral.
Si Spedra se toma con alimentos, el inicio de la actividad puede verse retrasado en comparación con la administración en ayunas (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo), (ver sección 4.5).

La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), incluyendo avanafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que potencialmente puede dar lugar a episodios de hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

Antes de prescribir Spedra a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el médico deberá considerar el posible riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

El uso de avanafilo está contraindicado en:

- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio, ictus o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses;
- Pacientes con hipotensión en reposo (tensión arterial < 90/50 mmHg) o hipertensión (tensión arterial > 170/100 mmHg);
- Pacientes con angina inestable, angina asociada a la relación sexual o insuficiencia cardíaca congestiva clasificada como de clase 2 o mayor según la New York Heart Association.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) independientemente de si este episodio se asoció o no a la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4)
- Pacientes con trastornos degenerativos de la retina hereditarios conocidos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una anamnesis y exploración física del paciente para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las posibles causas subyacentes antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Estado cardiovascular
Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que hay cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual (ver sección 4.3). Avanafilo tiene propiedades vasodilatadoras, que provocan una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 4.5), y por tanto potencia el efecto hipotensor de los nitritos (ver sección 4.3). Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo, por ejemplo: estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, como los inhibidores de la PDE5.

Priapismo
Se debe aconsejar a los pacientes que experimentan erecciones de más de 4 horas de duración (priapismo) que busquen asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente puede producir daños tisulares en el pene y pérdida permanente de la potencia. Avanafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) y en pacientes con antecedentes que puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Problemas en la visión
Se han notificado defectos visuales, incluida coriorretinopatía serosa central (CSC), y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en relación con la administración de inhibidores de la PDE5. Se recomienda al paciente de que en caso de que sufra efectos visuales repentinos debe dejar de tomar Spedra y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Efecto sobre las hemorragias
Los estudios *in vitro* realizados con plaquetas humanas indican que los inhibidores de la PDE5 no afectan a la agregación plaquetaria por sí mismos, pero a concentraciones supraterapéuticas pueden potenciar el efecto antiagregante del donante de óxido nítrico nitroprusiato sódico. En seres humanos, los inhibidores de la PDE5 no parecen afectar al tiempo de coagulación solos o combinados con ácido acetilsalicílico.

No se dispone de información de seguridad sobre la administración de avanafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por tanto, avanafilo solo se administrará a estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo.

Disminución o pérdida repentina de la audición
Se aconseja a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, como el avanafilo, y que busquen asistencia médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de audición. Estos efectos, que pueden acompañarse de zumbidos y mareos, se han notificado asociados temporalmente a la ingesta de inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos efectos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Uso concomitante de alfa-bloqueantes
El uso concomitante de alfa-bloqueantes y avanafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes debido a los efectos vasodilatadores aditivos (ver sección 4.5). Se debe tener en cuenta que:

- Los pacientes deben estar estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes antes de comenzar a tomar Spedra. Los pacientes hemodinámicamente inestables bajo tratamiento con alfa-bloqueantes presentan un mayor riesgo de sufrir hipotensión sintomática con el uso concomitante de avanafilo.
- En los pacientes que están estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes, la administración de avanafilo se deberá iniciar a la dosis más baja de 50 mg.

- En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Spedra, el tratamiento con alfa-bloqueantes se deberá administrar a la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueante se puede asociar con una disminución adicional de la tensión arterial durante el tratamiento con avanafilo.
- La seguridad del uso combinado de avanafilo y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la hipovolemia intravascular y otros medicamentos antihipertensores.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o ritonavir (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de Spedra y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Se informará a los pacientes que no tomen Spedra con dichas combinaciones.

Uso concomitante de alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática (ver sección 4.5). Se ha de informar a los pacientes de que el uso concurrente de avanafilo y alcohol puede aumentar la probabilidad de hipotensión, mareos o síncope. Los médicos también deben aconsejar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que aparezcan síntomas de hipotensión postural.

Poblaciones no estudiadas
Avanafilo no se ha evaluado en pacientes con disfunción eréctil por lesión en la médula espinal u otros trastornos neurológicos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de interacciones farmacodinámicas con avanafilo
Nitritos
Se ha demostrado que avanafilo potencia el efecto hipotensor de los nitritos en comparación con el placebo en pacientes sanos. Se piensa que esto se debe a los efectos combinados de los nitritos y avanafilo sobre la vía del óxido nítrico/cGMP. Por tanto, la administración de avanafilo a los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo) está contraindicada. En un paciente que ha tomado avanafilo en las 12 horas anteriores, cuando se considera que la administración de nitritos es médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, aumenta la probabilidad de que se produzca un descenso significativo y potencialmente peligroso de la tensión arterial. En estas circunstancias, los nitritos solo se administrarán bajo estrecha supervisión médica con el control hemodinámico adecuado (ver sección 4.3).

Medicamentos que reducen la tensión arterial sistémica
Como vasodilatador, el avanafilo puede reducir la tensión arterial sistémica. Si se usa Spedra combinado con otro medicamento hipotensor arterial sistémico, los efectos aditivos pueden dar lugar a hipotensión sintomática (p. ej., mareo, aturdimiento, síncope o vahído). En los ensayos clínicos de fase III no se produjeron episodios de “hipotensión”, pero sí episodios ocasionales de “mareos” (ver sección 4.8). Se observó un episodio de “síncope” con placebo y un episodio con 100 mg de avanafilo en los ensayos clínicos de fase III.

Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y aquéllos con una grave alteración del control autónomo de la tensión arterial pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, como el avanafilo (ver sección 4.4).

Alfa-bloqueantes

Las interacciones hemodinámicas con doxazosina y tamsulosina se estudiaron en pacientes sanos en un ensayo de dos periodos de diseño cruzado. En pacientes en tratamiento estable con doxazosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 2,5 mmHg y 6,0 mmHg, respectivamente. En total, 7/24 pacientes experimentaron valores o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la dosis de avanafilo (ver sección 4.4).

En pacientes en tratamiento estable con tamsulosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 3,6 mmHg y 3,1 mmHg, respectivamente y 5/24 pacientes experimentaron valores de la tensión arterial o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la administración de avanafilo (ver sección 4.4).

Antihipertensores no alfa-bloqueantes
Se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto de avanafilo sobre la potenciación de los efectos hipotensores de determinados medicamentos antihipertensores (amlodipino y enalaprilo). Los resultados mostraron una disminución máxima media de la tensión arterial en posición supina de 2/3 mmHg en comparación con el placebo con enalaprilo y de 1/-1 mmHg con amlodipino cuando se administró junto con avanafilo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución máxima con respecto a la situación basal en la tensión arterial diastólica en posición supina con enalaprilo y avanafilo en monoterapia, que retornó al valor basal 4 horas después de la dosis de avanafilo. En ambas cohortes, un paciente experimentó una disminución de la tensión arterial sin síntomas de hipotensión, que se resolvieron en 1 hora. Avanafilo no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de amlodipino, pero el amlodipino aumentó la exposición máxima y total de avanafilo en un 28 % y un 60 %, respectivamente (ver sección 4.4).

Alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática. En un estudio de diseño cruzado de tres vías y de una sola dosis en el que se evaluó a pacientes sanos, la reducción máxima media de la tensión arterial diastólica fue significativamente mayor tras la administración de avanafilo en combinación con alcohol que tras avanafilo solo (3,2 mmHg) o alcohol solo (5,0 mmHg) (ver sección 4.4).

Otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de avanafilo y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado (ver sección 4.4).

Efectos de otras sustancias sobre el avanafilo
Avanafilo es un sustrato y es metabolizado principalmente por del CYP3A4. Se ha demostrado que los medicamentos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición a avanafilo (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4
Ketoconazol (400 mg al día), un inhibidor selectivo y altamente potente de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y la exposición (AUC) por 3 y por 14 veces, respectivamente y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Ritonavir (600 mg dos veces al día), un inhibidor altamente potente de CYP3A4, que también inhibe CYP2C9, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y el AUC por 2 y por 13 veces, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Cabe esperar que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir y telitromicina) tengan efectos similares. En consecuencia, está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Eritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC por 2 y por 3 veces, respectivamente, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 8 horas. Cabe esperar que otros inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo) tengan

efectos similares. En consecuencia, la dosis máxima recomendada de avanafilo es de 100 mg, sin superar una vez cada 48 horas, para pacientes que toman de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A4 (ver sección 4.2).

Aunque no se han estudiado interacciones específicas, probablemente otros inhibidores de CYP3A4, incluido el zumo de pomelo, aumenten la exposición a avanafilo. Se aconseja a los pacientes que eviten el zumo de pomelo durante las 24 horas previas a la toma de avanafilo.

Sustrato del CYP3A4
Amlodipino (5 mg al día) aumentó la $C_{máx}$ de una sola dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC aproximadamente en un 28 % y 60 %, respectivamente. Estos cambios de exposición no se consideran clínicamente significativos. No se observó ningún efecto de una sola dosis de avanafilo sobre los niveles plasmáticos de amlodipino.

Aunque no se han estudiado interacciones específicas de avanafilo con rivaroxabán y apixabán (ambos sustratos de CYP3A4), no se espera interacción.

Inductores del citocromo P450
El potencial efecto de los inductores de CYP, especialmente los inductores de CYP3A4 (p. ej., bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y rifampicina) sobre la farmacocinética y la eficacia de avanafilo no se ha evaluado. No está recomendado el uso concomitante de avanafilo y un inductor del CYP , ya que puede disminuir la eficacia de avanafilo.

Efectos de avanafilo sobre otros medicamentos
Inductores del citocromo P450
En estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, avanafilo mostró un potencial insignificante de interacciones farmacológicas con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 y 2E1. Además, los metabolitos de avanafilo ((M4, M16 y M27), también mostraron una inhibición mínima de los CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. En base a estos datos, no se prevé que avanafilo tenga un efecto significativo sobre otros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Dado que los datos *in vitro* identificaron posibles interacciones de avanafilo con los CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 y 3A4, estudios clínicos adicionales usando omeprazol, rosiglitazona y desipramina no revelaron interacciones clínicamente relevantes con CYP 2C19, 2C8/9 y 2D6.

Inducción del citocromo P450
La inducción potencial de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 por avanafilo evaluada en hepatocitos humanos primarios *in vitro* no reveló ninguna interacción potencial a las concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores
Los resultados *in vitro* mostraron que es poco probable que avanafilo actúe como sustrato de P-gp e inhibidor de P-gp con digoxina como un sustrato en concentraciones inferiores a la concentración intestinal calculada. Se desconocen las probabilidades de que avanafilo interfiera con el transporte de otros medicamentos mediado por P-gp.

Basándose en los datos in vitro, avanafilo podría ser inhibidor de BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Avanafilo no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ni BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Se desconoce el efecto de avanafilo sobre otros transportadores.

Riociguat
Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor de presión artenial añadido cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En estudios clínicos, riociguat ha demostrado un aumento del efecto hipotensor de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico

favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo avanafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El uso de Spedra no está indicado en mujeres.

No hay datos del uso de avanafilo en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican la existencia de efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia
No hay datos del uso de avanafilo durante la lactancia.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre la motilidad del esperma o su morfología tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, la administración diaria de dosis orales de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spedra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que en los ensayos clínicos realizados se ha notificado la aparición de mareos y alteración de la visión con el uso de avanafilo, los pacientes deben tener en cuenta su reacción a Spedra antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de Spedra se basa en 2.566 pacientes que recibieron avanafilo durante el programa de desarrollo clínico. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los estudios clínicos fueron cefaleas, sofocos, congestión nasal y sinusal y lumbalgia. Los acontecimientos adversos y las reacciones adversas globales en pacientes tratados con avanafilo fueron más frecuentes en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) < 25 (pacientes con un IMC normal).

En el estudio clínico a largo plazo, el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas disminuyó al aumentar la duración de la exposición.

Tabla de reacciones adversas
En la siguiente tabla se enumeran todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones			Gripe Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico			Alergia estacional
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Gota
Trastornos psiquiátricos			Insomnio Eyaculación precoz Afecto inapropiado
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo Somnolencia Cefalea sinusal	Hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Angina de pecho Taquicardia
Trastornos vasculares	Rubefacción	Sofocos	Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Congestión sinusal Disnea de esfuerzo	Rinorrea Congestión de las vías respiratorias superiores Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Náuseas Vómitos Malestar estomacal	Xerostomía Gastritis Dolor abdominal inferior Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia Tensión muscular	Dolor en el costado Mialgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos del pene Erección espontánea Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia Dolor en el pecho Enfermedad de tipo gripal Edema periférico

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Exploraciones complementarias		Incremento de las enzimas hepáticas Anomalías en el electrocardiograma Aumento de la frecuencia cardíaca	Aumento de la tensión arterial Presencia de sangre en la orina Soplo cardíaco Aumento del antígeno prostático específico Aumento de peso Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la temperatura corporal

Descripción de algunas reacciones adversas observadas con otros inhibidores de la PEDE5
En un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos se ha notificado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) y pérdida repentina de audición con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo (ver sección 4.4).

Se ha notificado priapismo en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo.

Se ha notificado hematuria, hematoespermia y hemorragia peniana en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5.

Se han notificado casos de hipotensión poscomercialización con otros inhibidores de la PDE5, mientras que en los ensayos clínicos con avanafilo se han notificado mareos, un síntoma causado habitualmente por una tensión sanguínea reducida (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se ha administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 800 mg de avanafilo y a pacientes múltiples dosis diarias de hasta 300 mg. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas a dosis menores, pero aumentaron las tasas de incidencia y la gravedad.

En caso de sobredosis se deberán adoptar el tratamiento sintomático habitual según sea necesario. Dado que avanafilo se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos; Fármacos usados en la disfunción eréctil.
Código ATC: G04BE10.

Mecanismo de acción
Avanafilo es un inhibidor reversible potente y altamente selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por avanafilo aumenta los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso del pene. Esto provoca la relajación del músculo liso y a la entrada de sangre en los tejidos del pene, lo que produce una erección. Avanafilo no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos
Los estudios *in vitro* han mostrado que avanafilo es altamente selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 100 veces para PDE6; > 1.000 veces para PDE4, PDE8 y PDE10; > 5.000 veces para PDE2 y PDE7; > 10.000 veces para PDE1, PDE3, PDE9 y PDE11). Avanafilo es > 100 veces más potente para PDE5 que para PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. La selectividad aproximadamente 20.000 veces mayor para PDE5 que para PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos, es importante porque la PDE3 participa en el control de la contractilidad cardíaca.

En un estudio pletismográfico peniano, avanafilo 200 mg produjo erecciones que se consideraron suficientes para la penetración (60 % de rigidez mediante RigiScan) en algunos varones ya a los 20 minutos de la administración y la respuesta global de estos pacientes a avanafilo fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo, en un intervalo de tiempo de 20-40 minutos.

Eficacia clínica y seguridad
En los ensayos clínicos se evaluó el efecto de avanafilo sobre la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para conseguir y mantener una erección el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y de grupos paralelos de hasta 3 meses de duración se evaluó avanafilo en la población general con DE, en pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 y DE y en pacientes con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales. El cuarto estudio investigó el comienzo de la acción de avanafilo a dos dosis (100 y 200 mg) en términos de porcentaje de intentos que dan lugar a un coito completo satisfactorio por persona. Un total de 1.774 pacientes recibió avanafilo a demanda a dosis de 50 mg (un estudio), 100 mg y 200 mg (cuatro estudios), respectivamente. Se dio instrucciones a los pacientes para que tomaran 1 dosis del medicamento del estudio aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la actividad sexual. En el cuarto estudio se animó a los pacientes a intentar mantener un coito aproximadamente 15 minutos después de tomar la dosis, para evaluar el comienzo del efecto erectogénico de avanafilo, tomado en función de las necesidades, a las dosis de 100 mg y 200 mg.

Además, se incluyó a una subpoblación de pacientes en un ensayo de extensión abierto subpoblación de 493 pacientes tratados con avanafilo durante al menos 6 meses y 153 pacientes durante al menos 12 meses. Inicialmente se asignó a los pacientes a recibir 100 mg de avanafilo en cualquier momento durante el ensayo, además podían solicitar aumentar la dosis de avanafilo a 200 mg o reducirla a 50 mg según su respuesta individual al tratamiento.

En todos los ensayos se observaron mejoras estadísticamente significativas en todas las medidas de eficacia primaria para las tres dosis de avanafilo en comparación con el placebo. Estas diferencias se mantuvieron con el tratamiento prolongado (según los estudios en la población general con DE, en pacientes con diabetes y DE y en hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales y en el ensayo de extensión abierto).

En la población general con DE, el porcentaje medio de intentos que dan lugar a un coito con éxito fue de aproximadamente 47%, 58% y 59% para los grupos tratados con 50 mg, 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 28 % para el placebo.

En hombres con diabetes mellitus tanto de tipo 1 como de tipo 2, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 34 % y 40 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 21 % para el grupo de placebo.

En hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 23 % y 26 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 9 % para el grupo de placebo.

En el momento del comienzo del estudio, avanafilo demostró una mejora estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria (porcentaje promedio por persona de respuestas satisfactorias por tiempo transcurrido tras la administración de la dosis, en el Perfil de Encuentro Sexual 3- SEP3) comparado con placebo, dando lugar a coitos satisfactorios en el 24,71% de los intentos con la dosis de 100 mg y en el 28,18% con la dosis de 200 mg, aproximadamente 15 minutos después de la administración de la dosis, comparado con el 13,78% con el placebo.

En todos los ensayos fundamentales de avanafilo, el porcentaje de intentos con coitos satisfactorios fue significativamente mayor para todas las dosis de avanafilo en comparación con el placebo en todos los intervalos de tiempo tras la administración de la dosis estudiados.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Spedra en los diferentes grupos de la población pediátrica en la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Avanafilo se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana del $T_{máx}$ de 30 a 45 minutos. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis recomendado. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente por el CYP3A4). El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol o ritonavir) se asocia a una mayor exposición en plasma del avanafilo (ver sección 4.5). Avanafilo tiene una semivida terminal de aproximadamente 6-17 horas.

Absorción
Avanafilo se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 0,75 horas después de la administración de la dosis oral en ayunas. Cuando avanafilo se toma con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio en la $T_{máx}$ de 1,25 horas y una reducción media de la $C_{máx}$ del 39 % (200 mg). No se observaron efectos sobre la magnitud de la exposición (AUC). Los pequeños cambios observados en la $C_{máx}$ de avanafilo se consideran de significación clínica mínima.

Distribución
Avanafilo se une en aproximadamente un 99% a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del principio activo, de la edad y de las funciones renal y hepática. No se ha observado acumulación en plasma de avanafilo cuando se administra a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 7 días. En base a las mediciones de avanafilo en semen de voluntarios sanos 45-90 minutos después de la dosis, menos del 0,0002 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Biotransformación

El aclaramiento de avanafilo se realiza predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria). Las concentraciones en plasma de los principales metabolitos en circulación, M4 y M16, son de aproximadamente el 23 % y el 29 % de las del compuesto original, respectivamente. El metabolito M4 muestra un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar al del avanafilo y una potencia inhibidora *in vitro* de la PDE5 un 18 % de la del avanafilo. Por tanto, M4 es el responsable de aproximadamente el 4 % de la actividad farmacológica total. El metabolito M16 no tenía actividad contra la PDE5.

Eliminación
Avanafilo se metaboliza fácilmente en los seres humanos. Tras la administración oral, avanafilo se excreta en forma de sus metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 63 % de la dosis oral administrada) y, en menor medida, en la orina (aproximadamente el 21 % de la dosis oral administrada).

Otras poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada Los pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores) presentaban una exposición comparable a la observada en pacientes más jóvenes (18-45 años). Sin embargo, los datos relativos a sujetos mayores de 70 años son limitados.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 - < 80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min), no se alteró la farmacocinética de una sola dosis de 200 mg de avanafilo. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la exposición fue comparable a la de los pacientes con una función hepática normal cuando se administró una única dosis de 200 mg de avanafilo.

La exposición 4 horas después de la dosis fue menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que la observada en pacientes con una función hepática normal después de 200 mg de avanafilo. La concentración y exposición máximas fueron similares a las observadas después de que los pacientes con función hepática normal recibieran una dosis eficaz de 100 mg de avanafilo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un ensayo de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas, a 1.000 mg/kg/día, una dosis que también produjo toxicidad parental en los machos y hembras tratados, se observó disminución de la fertilidad y de la motilidad del esperma, alteración del estro e incremento del porcentaje de espermatozoides anormales. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni sobre los parámetros espermáticos a dosis de hasta 300 mg/kg/día (en ratas macho 9 veces la exposición humana en base a la AUC no unida a una dosis de 200 mg). No se observaron hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratones ni en ratas tratados con dosis de hasta 600 o 1.000 mg/kg/día durante 2 años, ni tampoco en perros tratados con avanafilo durante 9 meses a exposiciones 110 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH).

En ratas gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2 en un paciente de 60 kg). A la dosis tóxica para la madre de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la DMRH en base a mg/m^2) se produjo disminución del peso del feto sin signos de teratogenicidad. En conejos gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de

hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente 23 veces la DMRH por mg/m^2. En el estudio con conejos se observó toxicidad para la madre a 240 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, las crías presentaron una disminución persistente del peso corporal a razón de 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2) y retraso en el desarrollo sexual a 600 mg/kg/día (aproximadamente 29 veces la DMRH en base a mg/m^2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Ácido fumárico
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Carbonato cálcico
Estearato de magnesio
Amarillo óxido férrico (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de PCV/PCTFE/Aluminio o PVC/PVDC/Aluminio en envases de 4x1, 8x1 y 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de junio de 2013
Fecha de la última renovación: 23 April 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 100 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 100 mg de avanafilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos ovalados de color amarillo claro con “100” grabado en un lateral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.

Para que Spedra sea eficaz es necesaria la estimulación sexual.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos
La dosis recomendada es de 100 mg tomados a demanda aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la actividad sexual (ver sección 5.1). Dependiendo de la eficacia y tolerabilidad individual, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg o disminuir a 50 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Para obtener una respuesta al tratamiento se requiere estimulación sexual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada de 70 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 80 ml/min) que fueron incluidos en estudios de fase 3 mostraron una disminución de la eficacia en comparación con aquellos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática
Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) deben iniciar el tratamiento con la dosis mínima eficaz y ajustar la posología en función de la tolerancia.

Uso en varones con diabetes
No es necesario ajustar la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para Spedra en la población pediátrica para la disfunción eréctil.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

En los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo), la dosis máxima recomendada de avanafilo no debe superar los 100 mg, con un intervalo de al menos 48 horas entre dosis (ver sección 4.5).

Forma de administración
Para vía oral.
Si Spedra se toma con alimentos, el inicio de la actividad puede verse retrasado en comparación con la administración en ayunas (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo), (ver sección 4.5).

La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), incluyendo avanafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que potencialmente puede dar lugar a episodios de hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

Antes de prescribir Spedra a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el médico deberá considerar el posible riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

El uso de avanafilo está contraindicado en:

- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio, ictus o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses;
- Pacientes con hipotensión en reposo (tensión arterial < 90/50 mmHg) o hipertensión (tensión arterial > 170/100 mmHg);
- Pacientes con angina inestable, angina asociada a la relación sexual o insuficiencia cardíaca congestiva clasificada como de clase 2 o mayor según la New York Heart Association.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) independientemente de si este episodio se asoció o no a la exposición previa a un inhibidor de PDE5 (ver sección 4.4).
- Pacientes con trastornos degenerativos de la retina hereditarios conocidos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una anamnesis y exploración física del paciente para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las posibles causas subyacentes antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Estado cardiovascular
Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que hay cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual (ver sección 4.3). Avanafilo tiene propiedades vasodilatadoras, que provocan una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 4.5), y por tanto potencia el efecto hipotensor de los nitritos (ver sección 4.3). Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo, por ejemplo: estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, como los inhibidores de la PDE5.

Priapismo
Se debe aconsejar a los pacientes que experimentan erecciones de más de 4 horas de duración (priapismo) que busquen asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente puede producir daños tisulares en el pene y pérdida permanente de la potencia. Avanafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) y en pacientes con antecedentes que puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Problemas en la visión
Se han notificado defectos visuales, incluida coriorretinopatía serosa central (CSC), y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en relación con la administración de inhibidores de la PDE5. Se recomienda al paciente de que en caso de que sufra efectos visuales repentinos debe dejar de tomar Spedra y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Efecto sobre las hemorragias
Los estudios *in vitro* realizados con plaquetas humanas indican que los inhibidores de la PDE5 no afectan a la agregación plaquetaria por sí mismos, pero a concentraciones supraterapéuticas pueden potenciar el efecto antiagregante del donante de óxido nítrico nitroprusiato sódico. En seres humanos, los inhibidores de la PDE5 no parecen afectar al tiempo de coagulación solos o combinados con ácido acetilsalicílico.

No se dispone de información de seguridad sobre la administración de avanafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por tanto, avanafilo solo se administrará a estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo.

Disminución o pérdida repentina de la audición
Se aconseja a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, como el avanafilo, y que busquen asistencia médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de audición. Estos efectos, que pueden acompañarse de zumbidos y mareos, se han notificado asociados temporalmente a la ingesta de inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos efectos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Uso concomitante de alfa-bloqueantes
El uso concomitante de alfa-bloqueantes y avanafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes debido a los efectos vasodilatadores aditivos (ver sección 4.5). Se debe tener en cuenta que:

- Los pacientes deben estar estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes antes de comenzar a tomar Spedra. Los pacientes hemodinámicamente inestables bajo tratamiento con alfa-bloqueantes presentan un mayor riesgo de sufrir hipotensión sintomática con el uso concomitante de avanafilo.

- En los pacientes que están estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes, la administración de avanafilo se deberá iniciar a la dosis más baja de 50 mg.
- En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Spedra, el tratamiento con alfa-bloqueantes se deberá administrar a la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueante se puede asociar con una disminución adicional de la tensión arterial durante el tratamiento con avanafilo.
- La seguridad del uso combinado de avanafilo y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la hipovolemia intravascular y otros medicamentos antihipertensores.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o ritonavir (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de Spedra y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Se informará a los pacientes que no tomen Spedra con dichas combinaciones.

Uso concomitante de alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática (ver sección 4.5). Se ha de informar a los pacientes de que el uso concurrente de avanafilo y alcohol puede aumentar la probabilidad de hipotensión, mareos o síncope. Los médicos también deben aconsejar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que aparezcan síntomas de hipotensión postural.

Poblaciones no estudiadas
Avanafilo no se ha evaluado en pacientes con disfunción eréctil por lesión en la médula espinal u otros trastornos neurológicos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de interacciones farmacodinámicas con avanafilo
Nitritos
Se ha demostrado que avanafilo potencia el efecto hipotensor de los nitritos en comparación con el placebo en pacientes sanos. Se piensa que esto se debe a los efectos combinados de los nitritos y avanafilo sobre la vía del óxido nítrico/cGMP. Por tanto, la administración de avanafilo a los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo) está contraindicada. En un paciente que ha tomado avanafilo en las 12 horas anteriores, cuando se considera que la administración de nitritos es médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, aumenta la probabilidad de que se produzca un descenso significativo y potencialmente peligroso de la tensión arterial. En estas circunstancias, los nitritos solo se administrarán bajo estrecha supervisión médica con el control hemodinámico adecuado (ver sección 4.3).

Medicamentos que reducen la tensión arterial sistémica
Como vasodilatador, el avanafilo puede reducir la tensión arterial sistémica. Si se usa Spedra combinado con otro medicamento hipotensor arterial sistémico, los efectos aditivos pueden dar lugar a hipotensión sintomática (p. ej., mareo, aturdimiento, síncope o vahído). En los ensayos clínicos de fase III no se produjeron episodios de “hipotensión”, pero sí episodios ocasionales de “mareos” (ver sección 4.8). Se observó un episodio de “síncope” con placebo y un episodio con 100 mg de avanafilo en los ensayos clínicos de fase III.

Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y aquéllos con una grave alteración del control autónomo de la tensión arterial pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, como el avanafilo (ver sección 4.4).

Alfa-bloqueantes
Las interacciones hemodinámicas con doxazosina y tamsulosina se estudiaron en pacientes sanos en un ensayo de dos periodos de diseño cruzado. En pacientes en tratamiento estable con doxazosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 2,5 mmHg y 6,0 mmHg, respectivamente. En total, 7/24 pacientes experimentaron valores o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la dosis de avanafilo (ver sección 4.4).

En pacientes en tratamiento estable con tamsulosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 3,6 mmHg y 3,1 mmHg, respectivamente y 5/24 pacientes experimentaron valores de la tensión arterial o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la administración de avanafilo (ver sección 4.4).

Antihipertensores no alfa-bloqueantes
Se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto de avanafilo sobre la potenciación de los efectos hipotensores de determinados medicamentos antihipertensores (amlodipino y enalaprilo). Los resultados mostraron una disminución máxima media de la tensión arterial en posición supina de 2/3 mmHg en comparación con el placebo con enalaprilo y de 1/-1 mmHg con amlodipino cuando se administró junto con avanafilo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución máxima con respecto a la situación basal en la tensión arterial diastólica en posición supina con enalaprilo y avanafilo en monoterapia, que retornó al valor basal 4 horas después de la dosis de avanafilo. En ambas cohortes, un paciente experimentó una disminución de la tensión arterial sin síntomas de hipotensión, que se resolvieron en 1 hora. Avanafilo no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de amlodipino, pero el amlodipino aumentó la exposición máxima y total de avanafilo en un 28 % y un 60 %, respectivamente (ver sección 4.4).

Alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática. En un estudio de diseño cruzado de tres vías y de una sola dosis en el que se evaluó a pacientes sanos, la reducción máxima media de la tensión arterial diastólica fue significativamente mayor tras la administración de avanafilo en combinación con alcohol que tras avanafilo solo (3,2 mmHg) o alcohol solo (5,0 mmHg) (ver sección 4.4).

Otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de avanafilo y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado (ver sección 4.4).

<u>Efectos de otras sustancias sobre el avanafilo</u>
Avanafilo es un sustrato y es metabolizado principalmente por del CYP3A4. Se ha demostrado que los medicamentos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición a avanafilo (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4
Ketoconazol (400 mg al día), un inhibidor selectivo y altamente potente de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y la exposición (AUC) por 3 y por 14 veces, respectivamente y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Ritonavir (600 mg dos veces al día), un inhibidor altamente potente de CYP3A4, que también inhibe CYP2C9, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y el AUC por 2 y por 13 veces, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Cabe esperar que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir y telitromicina) tengan efectos similares. En consecuencia, está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Eritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC por 2 y por 3 veces, respectivamente, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 8 horas. Cabe esperar que otros inhibidores moderados

de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo) tengan efectos similares. En consecuencia, la dosis máxima recomendada de avanafilo es de 100 mg, sin superar una vez cada 48 horas, para pacientes que toman de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A4 (ver sección 4.2).

Aunque no se han estudiado interacciones específicas, probablemente otros inhibidores de CYP3A4, incluido el zumo de pomelo, aumenten la exposición a avanafilo. Se aconseja a los pacientes que eviten el zumo de pomelo durante las 24 horas previas a la toma de avanafilo.

Sustrato del CYP3A4
Amlodipino (5 mg al día) aumentó la $C_{máx}$ de una sola dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC aproximadamente en un 28 % y 60 %, respectivamente. Estos cambios de exposición no se consideran clínicamente significativos. No se observó ningún efecto de una sola dosis de avanafilo sobre los niveles plasmáticos de amlodipino.

Aunque no se han estudiado interacciones específicas de avanafilo con rivaroxabán y apixabán (ambos sustratos de CYP3A4), no se espera interacción.

Inductores del citocromo P450
El potencial efecto de los inductores de CYP, especialmente los inductores de CYP3A4 (p. ej., bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y rifampicina) sobre la farmacocinética y la eficacia de avanafilo no se ha evaluado. No está recomendado el uso concomitante de avanafilo y un inductor del CYP, ya que puede disminuir la eficacia de avanafilo.

Efectos de avanafilo sobre otros medicamentos
Inductores del citocromo P450
En estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, avanafilo mostró un potencial insignificante de interacciones farmacológicas con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 y 2E1. Además, los metabolitos de avanafilo ((M4, M16 y M27), también mostraron una inhibición mínima de los CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. En base a estos datos, no se prevé que avanafilo tenga un efecto significativo sobre otros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Dado que los datos *in vitro* identificaron posibles interacciones de avanafilo con los CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 y 3A4, estudios clínicos adicionales usando omeprazol, rosiglitazona y desipramina no revelaron interacciones clínicamente relevantes con CYP 2C19, 2C8/9 y 2D6.

Inducción del citocromo P450
La inducción potencial de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 por avanafilo evaluada en hepatocitos humanos primarios *in vitro* no reveló ninguna interacción potencial a las concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores
Los resultados *in vitro* mostraron que es poco probable que avanafilo actúe como sustrato de P-gp e inhibidor de P-gp con digoxina como un sustrato en concentraciones inferiores a la concentración intestinal calculada. Se desconocen las probabilidades de que avanafilo interfiera con el transporte de otros medicamentos mediado por P-gp.

Basándose en los datos in vitro, avanafilo podría ser inhibidor de BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Avanafilo no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ni BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Se desconoce el efecto de avanafilo sobre otros transportadores.

Riociguat
Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor de presión artenial añadido cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En estudios clínicos, riociguat ha demostrado un aumento del efecto hipotensor de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico

favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo avanafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El uso de Spedra no está indicado en mujeres.

No hay datos del uso de avanafilo en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican la existencia de efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia
No hay datos del uso de avanafilo durante la lactancia.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre la motilidad del esperma o su morfología tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, la administración diaria de dosis orales de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spedra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que en los ensayos clínicos realizados se ha notificado la aparición de mareos y alteración de la visión con el uso de avanafilo, los pacientes deben tener en cuenta su reacción a Spedra antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de Spedra se basa en 2.566 pacientes que recibieron avanafilo durante el programa de desarrollo clínico. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los estudios clínicos fueron cefaleas, sofocos, congestión nasal y sinusal y lumbalgia. Los acontecimientos adversos y las reacciones adversas globales en pacientes tratados con avanafilo fueron más frecuentes en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) < 25 (pacientes con un IMC normal).

En el estudio clínico a largo plazo, el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas disminuyó al aumentar la duración de la exposición.

Tabla de reacciones adversas
En la siguiente tabla se enumeran todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones			Gripe Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico			Alergia estacional
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Gota
Trastornos psiquiátricos			Insomnio Eyaculación precoz Afecto inapropiado
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo Somnolencia Cefalea sinusal	Hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Angina de pecho Taquicardia
Trastornos vasculares	Rubefacción	Sofocos	Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Congestión sinusal Disnea de esfuerzo	Rinorrea Congestión de las vías respiratorias superiores Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Náuseas Vómitos Malestar estomacal	Xerostomía Gastritis Dolor abdominal inferior Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia Tensión muscular	Dolor en el costado Mialgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos del pene Erección espontánea Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia Dolor en el pecho Enfermedad de tipo gripal Edema periférico

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Exploraciones complementarias		Incremento de las enzimas hepáticas Anomalías en el electrocardiograma Aumento de la frecuencia cardíaca	Aumento de la tensión arterial Presencia de sangre en la orina Soplo cardíaco Aumento del antígeno prostático específico Aumento de peso Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la temperatura corporal

Descripción de algunas reacciones adversas observadas con otros inhibidores de la PEDE5
En un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos se ha notificado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) y pérdida repentina de audición con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo (ver sección 4.4).

Se ha notificado priapismo en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo.

Se ha notificado hematuria, hematoespermia y hemorragia peniana en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5.

Se han notificado casos de hipotensión poscomercialización con otros inhibidores de la PDE5, mientras que en los ensayos clínicos con avanafilo se han notificado mareos, un síntoma causado habitualmente por una tensión sanguínea reducida (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se ha administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 800 mg de avanafilo y a pacientes múltiples dosis diarias de hasta 300 mg. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas a dosis menores, pero aumentaron las tasas de incidencia y la gravedad.

En caso de sobredosis se deberán adoptar el tratamiento sintomático habitual según sea necesario. Dado que avanafilo se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos; Fármacos usados para la disfunción eréctil.
Código ATC: G04BE10.

Mecanismo de acción
Avanafilo es un inhibidor reversible potente y altamente selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por avanafilo aumenta los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso del pene. Esto provoca la relajación del músculo liso y a la entrada de sangre en los tejidos del pene, lo que produce una erección. Avanafilo no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos
Los estudios *in vitro* han mostrado que avanafilo es altamente selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 100 veces para PDE6; > 1.000 veces para PDE4, PDE8 y PDE10; > 5.000 veces para PDE2 y PDE7; > 10.000 veces para PDE1, PDE3, PDE9 y PDE11). Avanafilo es > 100 veces más potente para PDE5 que para PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. La selectividad aproximadamente 20.000 veces mayor para PDE5 que para PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos, es importante porque la PDE3 participa en el control de la contractilidad cardíaca.

En un estudio pletismográfico peniano, avanafilo 200 mg produjo erecciones que se consideraron suficientes para la penetración (60 % de rigidez mediante RigiScan) en algunos varones ya a los 20 minutos de la administración y la respuesta global de estos pacientes a avanafilo fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo, en un intervalo de tiempo de 20-40 minutos.

Eficacia clínica y seguridad
En los ensayos clínicos se evaluó el efecto de avanafilo sobre la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para conseguir y mantener una erección el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos de hasta 3 meses de duración se evaluó avanafilo en la población general con DE, en pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 y DE y en pacientes con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales. El cuarto estudio investigó el comienzo de la acción de avanafilo a dos dosis (100 y 200 mg) en términos de porcentaje de intentos que dan lugar a un coito completo satisfactorio por persona. Un total de 1.774 pacientes recibió avanafilo a demanda a dosis de 50 mg (un estudio), 100 mg y 200 mg (cuatro estudios), respectivamente. Se dio instrucciones a los pacientes para que tomaran 1 dosis del medicamento del estudio aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la actividad sexual. En el cuarto estudio se animó a los pacientes a intentar mantener un coito aproximadamente 15 minutos después de tomar la dosis, para evaluar el comienzo del efecto erectogénico de avanafilo, tomado en función de las necesidades, a las dosis de 100 mg y 200 mg.

Además, se incluyó a una subpoblación de pacientes en un ensayo de extensión abierto subpoblación de 493 pacientes tratados con avanafilo durante al menos 6 meses y 153 pacientes durante al menos 12 meses. Inicialmente se asignó a los pacientes a recibir 100 mg de avanafilo en cualquier momento durante el ensayo, además podían solicitar aumentar la dosis de avanafilo a 200 mg o reducirla a 50 mg según su respuesta individual al tratamiento.

En todos los ensayos se observaron mejoras estadísticamente significativas en todas las medidas de eficacia primaria para las tres dosis de avanafilo en comparación con el placebo. Estas diferencias se mantuvieron con el tratamiento prolongado (según los estudios en la población general con DE, en pacientes con diabetes y DE y en hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales y en el ensayo de extensión abierto).

En la población general con DE, el porcentaje medio de intentos que dan lugar a un coito con éxito fue de aproximadamente 47%, 58% y 59% para los grupos tratados con 50 mg, 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 28 % para el placebo.

En hombres con diabetes mellitus tanto de tipo 1 como de tipo 2, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 34 % y 40 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 21 % para el grupo de placebo.

En hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 23 % y 26 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 9 % para el grupo de placebo.

En el momento del comienzo del estudio, avanafilo demostró una mejora estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria (porcentaje promedio por persona de respuestas satisfactorias por tiempo transcurrido tras la administración de la dosis, en el Perfil de Encuentro Sexual 3- SEP3) comparado con placebo, dando lugar a coitos satisfactorios en el 24,71% de los intentos con la dosis de 100 mg y en el 28,18% con la dosis de 200 mg, aproximadamente 15 minutos después de la administración de la dosis, comparado con el 13,78% con el placebo.

En todos los ensayos fundamentales de avanafilo, el porcentaje de intentos con coitos satisfactorios fue significativamente mayor para todas las dosis de avanafilo en comparación con el placebo en todos los intervalos de tiempo tras la administración de la dosis estudiados.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Spedra en los diferentes grupos de la población pediátrica en la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Avanafilo se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana del $T_{máx}$ de 30 a 45 minutos. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis recomendado. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente por el CYP3A4). El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol o ritonavir) se asocia a una mayor exposición en plasma del avanafilo (ver sección 4.5). Avanafilo tiene una semivida terminal de aproximadamente 6-17 horas.

Absorción
Avanafilo se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 0,75 horas después de la administración de la dosis oral en ayunas. Cuando avanafilo se toma con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio en la $T_{máx}$ de 1,25 horas y una reducción media de la $C_{máx}$ del 39 % (200 mg). No se observaron efectos sobre la magnitud de la exposición (AUC). Los pequeños cambios observados en la $C_{máx}$ de avanafilo se consideran de significación clínica mínima.

Distribución
Avanafilo se une en aproximadamente un 99% a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del principio activo, de la edad y de las funciones renal y hepática. No se ha observado acumulación en plasma de avanafilo cuando se administra a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 7 días. En base a las mediciones de avanafilo en semen de voluntarios sanos 45-90 minutos después de la dosis, menos del 0,0002 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Biotransformación

El aclaramiento de avanafilo se realiza predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria). Las concentraciones en plasma de los principales metabolitos en circulación, M4 y M16, son de aproximadamente el 23 % y el 29 % de las del compuesto original, respectivamente. El metabolito M4 muestra un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar al del avanafilo y una potencia inhibidora *in vitro* de la PDE5 un 18 % de la del avanafilo. Por tanto, M4 es el responsable de aproximadamente el 4 % de la actividad farmacológica total. El metabolito M16 no tenía actividad contra la PDE5.

Eliminación
Avanafilo se metaboliza fácilmente en los seres humanos. Tras la administración oral, avanafilo se excreta en forma de sus metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 63 % de la dosis oral administrada) y, en menor medida, en la orina (aproximadamente el 21 % de la dosis oral administrada).

Otras poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada Los pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores) presentaban una exposición comparable a la observada en pacientes más jóvenes (18-45 años). Sin embargo, los datos relativos a sujetos mayores de 70 años son limitados.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 - < 80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min), no se alteró la farmacocinética de una sola dosis de 200 mg de avanafilo. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la exposición fue comparable a la de los pacientes con una función hepática normal cuando se administró una única dosis de 200 mg de avanafilo.

La exposición 4 horas después de la dosis fue menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que la observada en pacientes con una función hepática normal después de 200 mg de avanafilo. La concentración y exposición máximas fueron similares a las observadas después de que los pacientes con función hepática normal recibieran una dosis eficaz de 100 mg de avanafilo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un ensayo de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas, a 1.000 mg/kg/día, una dosis que también produjo toxicidad parental en los machos y hembras tratados, se observó disminución de la fertilidad y de la motilidad del esperma, alteración del estro e incremento del porcentaje de espermatozoides anormales. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni sobre los parámetros espermáticos a dosis de hasta 300 mg/kg/día (en ratas macho 9 veces la exposición humana en base a la AUC no unida a una dosis de 200 mg). No se observaron hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratones ni en ratas tratados con dosis de hasta 600 o 1.000 mg/kg/día durante 2 años, ni tampoco en perros tratados con avanafilo durante 9 meses a exposiciones 110 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH).

En ratas gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2 en un paciente de 60 kg). A la dosis tóxica para la madre de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la DMRH en base a mg/m^2) se produjo disminución del peso del feto sin signos de teratogenicidad. En conejos gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de

hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente 23 veces la DMRH por mg/m^2. En el estudio con conejos se observó toxicidad para la madre a 240 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, las crías presentaron una disminución persistente del peso corporal a razón de 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2) y retraso en el desarrollo sexual a 600 mg/kg/día (aproximadamente 29 veces la DMRH en base a mg/m^2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Ácido fumárico
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Carbonato cálcico
Estearato de magnesio
Amarillo óxido férrico (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de PCV/PCTFE/Aluminio o PVC/PVDC/Aluminio en envases de 2x1, 4x1, 8x1 y 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de junio de 2013
Fecha de la última renovación: 23 April 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de avanafilo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos ovalados de color amarillo claro con “200” grabado en un lateral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.

Para que Spedra sea eficaz es necesaria la estimulación sexual.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos
La dosis recomendada es de 100 mg tomados a demanda aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la actividad sexual (ver sección 5.1). Dependiendo de la eficacia y tolerabilidad individual, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg o disminuir a 50 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Para obtener una respuesta al tratamiento se requiere estimulación sexual.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada de 70 años de edad o mayores.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min pero < 80 ml/min) que fueron incluidos en estudios de fase 3 mostraron una disminución de la eficacia en comparación con aquellos con una función renal normal.

Insuficiencia hepática
Spedra está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver las secciones 4.3 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de

Child-Pugh) deben iniciar el tratamiento con la dosis mínima eficaz y ajustar la posología en función de la tolerancia.

Uso en varones con diabetes
No es necesario ajustar la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para Spedra en la población pediátrica para la disfunción eréctil.

Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 4.5).

En los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo), la dosis máxima recomendada de avanafilo no debe superar los 100 mg, con un intervalo de al menos 48 horas entre dosis (ver sección 4.5).

Forma de administración
Para vía oral.
Si Spedra se toma con alimentos, el inicio de la actividad puede verse retrasado en comparación con la administración en ayunas (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo), (ver sección 4.5).

La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), incluyendo avanafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que potencialmente puede dar lugar a episodios de hipotensión sintomática (ver sección 4.5).

Antes de prescribir Spedra a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el médico deberá considerar el posible riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

El uso de avanafilo está contraindicado en:

- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio, ictus o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses;
- Pacientes con hipotensión en reposo (tensión arterial < 90/50 mmHg) o hipertensión (tensión arterial > 170/100 mmHg);
- Pacientes con angina inestable, angina asociada a la relación sexual o insuficiencia cardíaca congestiva clasificada como de clase 2 o mayor según la New York Heart Association.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) independientemente de si este episodio se asoció o no a la exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4).
- Pacientes con trastornos degenerativos de la retina hereditarios conocidos.

- Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es recomendable realizar una anamnesis y exploración física del paciente para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las posibles causas subyacentes antes de considerar el tratamiento farmacológico.

Estado cardiovascular
Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que hay cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual (ver sección 4.3). Avanafilo tiene propiedades vasodilatadoras, que provocan una disminución leve y transitoria de la tensión arterial (ver sección 4.5), y por tanto potencia el efecto hipotensor de los nitritos (ver sección 4.3). Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo, por ejemplo: estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, como los inhibidores de la PDE5.

Priapismo
Se debe aconsejar a los pacientes que experimentan erecciones de más de 4 horas de duración (priapismo) que busquen asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente puede producir daños tisulares en el pene y pérdida permanente de la potencia. Avanafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) y en pacientes con antecedentes que puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Problemas en la visión
Se han notificado defectos visuales, incluida coriorretinopatía serosa central (CSC), y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) en relación con la administración de inhibidores de la PDE5. Se recomienda al paciente de que en caso de que sufra efectos visuales repentinos debe dejar de tomar Spedra y consultar con un médico inmediatamente (ver sección 4.3).

Efecto sobre las hemorragias
Los estudios *in vitro* realizados con plaquetas humanas indican que los inhibidores de la PDE5 no afectan a la agregación plaquetaria por sí mismos, pero a concentraciones supraterapéuticas pueden potenciar el efecto antiagregante del donante de óxido nítrico nitroprusiato sódico. En seres humanos, los inhibidores de la PDE5 no parecen afectar al tiempo de coagulación solos o combinados con ácido acetilsalicílico.

No se dispone de información de seguridad sobre la administración de avanafilo a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por tanto, avanafilo solo se administrará a estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio/riesgo.

Disminución o pérdida repentina de la audición
Se aconseja a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, como el avanafilo, y que busquen asistencia médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de audición. Estos efectos, que pueden acompañarse de zumbidos y mareos, se han notificado asociados temporalmente a la ingesta de inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos efectos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Uso concomitante de alfa-bloqueantes
El uso concomitante de alfa-bloqueantes y avanafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes debido a los efectos vasodilatadores aditivos (ver sección 4.5). Se debe tener en cuenta que:

- Los pacientes deben estar estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes antes de comenzar a tomar Spedra. Los pacientes hemodinámicamente inestables bajo tratamiento con alfa-bloqueantes presentan un mayor riesgo de sufrir hipotensión sintomática con el uso concomitante de avanafilo.
- En los pacientes que están estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes, la administración de avanafilo se deberá iniciar a la dosis más baja de 50 mg.
- En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Spedra, el tratamiento con alfa-bloqueantes se deberá administrar a la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueante se puede asociar con una disminución adicional de la tensión arterial durante el tratamiento con avanafilo.
- La seguridad del uso combinado de avanafilo y alfabloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la hipovolemia intravascular y otros medicamentos antihipertensores.

Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4
Está contraindicada la administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o ritonavir (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.5).

Uso concomitante de otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de Spedra y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Se informará a los pacientes que no tomen Spedra con dichas combinaciones.

Uso concomitante de alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática (ver sección 4.5). Se ha de informar a los pacientes de que el uso concurrente de avanafilo y alcohol puede aumentar la probabilidad de hipotensión, mareos o síncope. Los médicos también deben aconsejar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que aparezcan síntomas de hipotensión postural.

Poblaciones no estudiadas
Avanafilo no se ha evaluado en pacientes con disfunción eréctil por lesión en la médula espinal u otros trastornos neurológicos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de interacciones farmacodinámicas con avanafilo
Nitritos
Se ha demostrado que avanafilo potencia el efecto hipotensor de los nitritos en comparación con el placebo en pacientes sanos. Se piensa que esto se debe a los efectos combinados de los nitritos y avanafilo sobre la vía del óxido nítrico/cGMP. Por tanto, la administración de avanafilo a los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrito orgánico o de óxido nítrico (como nitrito de amilo) está contraindicada. En un paciente que ha tomado avanafilo en las 12 horas anteriores, cuando se considera que la administración de nitritos es médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, aumenta la probabilidad de que se produzca un descenso significativo y potencialmente peligroso de la tensión arterial. En estas circunstancias, los nitritos solo se administrarán bajo estrecha supervisión médica con el control hemodinámico adecuado (ver sección 4.3).

Medicamentos que reducen la tensión arterial sistémica
Como vasodilatador, el avanafilo puede reducir la tensión arterial sistémica. Si se usa Spedra combinado con otro medicamento hipotensor arterial sistémico, los efectos aditivos pueden dar lugar a hipotensión sintomática (p. ej., mareo, aturdimiento, síncope o vahído). En los ensayos clínicos de fase III no se produjeron episodios de “hipotensión”, pero sí episodios ocasionales de “mareos” (ver sección 4.8). Se observó un episodio de “síncope” con placebo y un episodio con 100 mg de avanafilo en los ensayos clínicos de fase III.

Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática) y aquéllos con una grave alteración del control autónomo de la tensión arterial pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, como el avanafilo (ver sección 4.4).

Alfa-bloqueantes
Las interacciones hemodinámicas con doxazosina y tamsulosina se estudiaron en pacientes sanos en un ensayo de dos periodos de diseño cruzado. En pacientes en tratamiento estable con doxazosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 2,5 mmHg y 6,0 mmHg, respectivamente. En total, 7/24 pacientes experimentaron valores o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la dosis de avanafilo (ver sección 4.4).

En pacientes en tratamiento estable con tamsulosina, las disminuciones máximas medias después de restar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafilo fueron de 3,6 mmHg y 3,1 mmHg, respectivamente y 5/24 pacientes experimentaron valores de la tensión arterial o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la administración de avanafilo (ver sección 4.4).

Antihipertensores no alfa-bloqueantes
Se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto de avanafilo sobre la potenciación de los efectos hipotensores de determinados medicamentos antihipertensores (amlodipino y enalaprilo). Los resultados mostraron una disminución máxima media de la tensión arterial en posición supina de 2/3 mmHg en comparación con el placebo con enalaprilo y de 1/-1 mmHg con amlodipino cuando se administró junto con avanafilo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución máxima con respecto a la situación basal en la tensión arterial diastólica en posición supina con enalaprilo y avanafilo en monoterapia, que retornó al valor basal 4 horas después de la dosis de avanafilo. En ambas cohortes, un paciente experimentó una disminución de la tensión arterial sin síntomas de hipotensión, que se resolvieron en 1 hora. Avanafilo no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de amlodipino, pero el amlodipino aumentó la exposición máxima y total de avanafilo en un 28 % y un 60 %, respectivamente (ver sección 4.4).

Alcohol
El consumo de alcohol en combinación con avanafilo puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática. En un estudio de diseño cruzado de tres vías y de una sola dosis en el que se evaluó a pacientes sanos, la reducción máxima media de la tensión arterial diastólica fue significativamente mayor tras la administración de avanafilo en combinación con alcohol que tras avanafilo solo (3,2 mmHg) o alcohol solo (5,0 mmHg) (ver sección 4.4).

Otros tratamientos para la disfunción eréctil
La seguridad y la eficacia de la combinación de avanafilo y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado (ver sección 4.4).

Efectos de otras sustancias sobre el avanafilo
Avanafilo es un sustrato y es metabolizado principalmente por del CYP3A4. Se ha demostrado que los medicamentos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición a avanafilo (ver sección 4.2).

Inhibidores del CYP3A4
Ketoconazol (400 mg al día), un inhibidor selectivo y altamente potente de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y la exposición (AUC) por 3 y por 14 veces, respectivamente y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Ritonavir (600 mg dos veces al día), un inhibidor altamente potente de CYP3A4, que también inhibe CYP2C9, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 50 mg de avanafilo y el AUC por 2 y por 13 veces, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 9 horas. Cabe esperar que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir y telitromicina) tengan efectos similares. En consecuencia, está contraindicada la

administración conjunta de avanafilo con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Eritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, multiplicó la $C_{máx}$ de una única dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC por 2 y por 3 veces, respectivamente, y prolongó la semivida de avanafilo hasta aproximadamente 8 horas. Cabe esperar que otros inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo) tengan efectos similares. En consecuencia, la dosis máxima recomendada de avanafilo es de 100 mg, sin superar una vez cada 48 horas, para pacientes que toman de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A4 (ver sección 4.2).

Aunque no se han estudiado interacciones específicas, probablemente otros inhibidores de CYP3A4, incluido el zumo de pomelo, aumenten la exposición a avanafilo. Se aconseja a los pacientes que eviten el zumo de pomelo durante las 24 horas previas a la toma de avanafilo.

Sustrato del CYP3A4
Amlodipino (5 mg al día) aumentó la $C_{máx}$ de una sola dosis de 200 mg de avanafilo y la AUC aproximadamente en un 28 % y 60 %, respectivamente. Estos cambios de exposición no se consideran clínicamente significativos. No se observó ningún efecto de una sola dosis de avanafilo sobre los niveles plasmáticos de amlodipino.

Aunque no se han estudiado interacciones específicas de avanafilo con rivaroxabán y apixabán (ambos sustratos de CYP3A4), no se espera interacción.

Inductores del citocromo P450
El potencial efecto de los inductores de CYP, especialmente los inductores de CYP3A4 (p. ej., bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y rifampicina) sobre la farmacocinética y la eficacia de avanafilo no se ha evaluado. No está recomendado el uso concomitante de avanafilo y un inductor del CYP, ya que puede disminuir la eficacia de avanafilo.

<u>Efectos de avanafilo sobre otros medicamentos</u>
Inductores del citocromo P450
En estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, avanafilo mostró un potencial insignificante de interacciones farmacológicas con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 y 2E1. Además, los metabolitos de avanafilo ((M4, M16 y M27), también mostraron una inhibición mínima de los CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. En base a estos datos, no se prevé que avanafilo tenga un efecto significativo sobre otros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Dado que los datos *in vitro* identificaron posibles interacciones de avanafilo con los CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 y 3A4, estudios clínicos adicionales usando omeprazol, rosiglitazona y desipramina no revelaron interacciones clínicamente relevantes con CYP 2C19, 2C8/9 y 2D6.

Inducción del citocromo P450
La inducción potencial de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 por avanafilo evaluada en hepatocitos humanos primarios *in vitro* no reveló ninguna interacción potencial a las concentraciones clínicamente relevantes.

Transportadores
Los resultados *in vitro* mostraron que es poco probable que avanafilo actúe como sustrato de P-gp e inhibidor de P-gp con digoxina como un sustrato en concentraciones inferiores a la concentración intestinal calculada. Se desconocen las probabilidades de que avanafilo interfiera con el transporte de otros medicamentos mediado por P-gp.

Basándose en los datos in vitro, avanafilo podría ser inhibidor de BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. Avanafilo no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ni BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Se desconoce el efecto de avanafilo sobre otros transportadores.

Riociguat
Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor de presión artenial añadido cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En estudios clínicos, riociguat ha demostrado un aumento del efecto hipotensor de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo avanafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
El uso de Spedra no está indicado en mujeres.

No hay datos del uso de avanafilo en mujeres embarazadas. Los estudios con animales no indican la existencia de efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Lactancia
No hay datos del uso de avanafilo durante la lactancia.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre la motilidad del esperma o su morfología tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, la administración diaria de dosis orales de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spedra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que en los ensayos clínicos realizados se ha notificado la aparición de mareos y alteración de la visión con el uso de avanafilo, los pacientes deben tener en cuenta su reacción a Spedra antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad de Spedra se basa en 2.566 pacientes que recibieron avanafilo durante el programa de desarrollo clínico. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los estudios clínicos fueron cefaleas, sofocos, congestión nasal y sinusal y lumbalgia. Los acontecimientos adversos y las reacciones adversas globales en pacientes tratados con avanafilo fueron más frecuentes en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) < 25 (pacientes con un IMC normal).

En el estudio clínico a largo plazo, el porcentaje de pacientes que experimentaron reacciones adversas disminuyó al aumentar la duración de la exposición.

Tabla de reacciones adversas
En la siguiente tabla se enumeran todas las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Infecciones e infestaciones			Gripe Nasofaringitis
Trastornos del sistema inmunológico			Alergia estacional
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Gota
Trastornos psiquiátricos			Insomnio Eyaculación precoz Afecto inapropiado
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo Somnolencia Cefalea sinusal	Hiperactividad psicomotora
Trastornos oculares		Visión borrosa	
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	Angina de pecho Taquicardia
Trastornos vasculares	Rubefacción	Sofocos	Hipertensión Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Congestión sinusal Disnea de esfuerzo	Rinorrea Congestión de las vías respiratorias superiores Epistaxis
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Náuseas Vómitos Malestar estomacal	Xerostomía Gastritis Dolor abdominal inferior Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia Tensión muscular	Dolor en el costado Mialgia Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos del pene Erección espontánea Prurito genital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Astenia Dolor en el pecho Enfermedad de tipo gripal Edema periférico

Reacción adversa (término preferente MedDRA)			
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**
Exploraciones complementarias		Incremento de las enzimas hepáticas Anomalías en el electrocardiograma Aumento de la frecuencia cardíaca	Aumento de la tensión arterial Presencia de sangre en la orina Soplo cardíaco Aumento del antígeno prostático específico Aumento de peso Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la temperatura corporal

Descripción de algunas reacciones adversas observadas con otros inhibidores de la PEDE5
En un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos se ha notificado neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) y pérdida repentina de audición con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo (ver sección 4.4).

Se ha notificado priapismo en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5. No se han notificado casos durante los ensayos clínicos de avanafilo.

Se ha notificado hematuria, hematoespermia y hemorragia peniana en un pequeño número de casos poscomercialización y de ensayos clínicos con otros inhibidores de la PDE5.

Se han notificado casos de hipotensión poscomercialización con otros inhibidores de la PDE5, mientras que en los ensayos clínicos con avanafilo se han notificado mareos, un síntoma causado habitualmente por una tensión sanguínea reducida (ver sección 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se ha administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 800 mg de avanafilo y a pacientes múltiples dosis diarias de hasta 300 mg. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas a dosis menores, pero aumentaron las tasas de incidencia y la gravedad.

En caso de sobredosis se deberán adoptar el tratamiento sintomático habitual según sea necesario. Dado que avanafilo se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológicos; Fármacos usados en la disfunción eréctil.
Código ATC: G04BE10.

Mecanismo de acción
Avanafilo es un inhibidor reversible potente y altamente selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por avanafilo aumenta los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso del pene. Esto provoca la relajación del músculo liso y a la entrada de sangre en los tejidos del pene, lo que produce una erección. Avanafilo no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

Efectos farmacodinámicos
Los estudios *in vitro* han mostrado que avanafilo es altamente selectivo de la PDE5. Su efecto es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas conocidas (> 100 veces para PDE6; > 1.000 veces para PDE4, PDE8 y PDE10; > 5.000 veces para PDE2 y PDE7; > 10.000 veces para PDE1, PDE3, PDE9 y PDE11). Avanafilo es > 100 veces más potente para PDE5 que para PDE6, que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. La selectividad aproximadamente 20.000 veces mayor para PDE5 que para PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y los vasos sanguíneos, es importante porque la PDE3 participa en el control de la contractilidad cardíaca.

En un estudio pletismográfico peniano, avanafilo 200 mg produjo erecciones que se consideraron suficientes para la penetración (60 % de rigidez mediante RigiScan) en algunos varones ya a los 20 minutos de la administración y la respuesta global de estos pacientes a avanafilo fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo, en un intervalo de tiempo de 20-40 minutos.

Eficacia clínica y seguridad
En los ensayos clínicos se evaluó el efecto de avanafilo sobre la capacidad de los hombres con disfunción eréctil (DE) para conseguir y mantener una erección el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria. En cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de grupos paralelos de hasta 3 meses de duración se evaluó avanafilo en la población general con DE, en pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 y DE y en pacientes con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales. El cuarto estudio investigó el comienzo de la acción de avanafilo a dos dosis (100 y 200 mg) en términos de porcentaje de intentos que dan lugar a un coito completo satisfactorio por persona. Un total de 1.774 pacientes recibió avanafilo a demanda a dosis de 50 mg (un estudio), 100 mg y 200 mg (cuatro estudios), respectivamente. Se dio instrucciones a los pacientes para que tomaran 1 dosis del medicamento del estudio aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la actividad sexual. En el cuarto estudio se animó a los pacientes a intentar mantener un coito aproximadamente 15 minutos después de tomar la dosis, para evaluar el comienzo del efecto erectogénico de avanafilo, tomado en función de las necesidades, a las dosis de 100 mg y 200 mg.

Además, se incluyó a una subpoblación de pacientes en un ensayo de extensión abierto subpoblación de 493 pacientes tratados con avanafilo durante al menos 6 meses y 153 pacientes durante al menos 12 meses. Inicialmente se asignó a los pacientes a recibir 100 mg de avanafilo en cualquier momento durante el ensayo, además podían solicitar aumentar la dosis de avanafilo a 200 mg o reducirla a 50 mg según su respuesta individual al tratamiento.

En todos los ensayos se observaron mejoras estadísticamente significativas en todas las medidas de eficacia primaria para las tres dosis de avanafilo en comparación con el placebo. Estas diferencias se mantuvieron con el tratamiento prolongado (según los estudios en la población general con DE, en pacientes con diabetes y DE y en hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales y en el ensayo de extensión abierto).

En la población general con DE, el porcentaje medio de intentos que dan lugar a un coito con éxito fue de aproximadamente 47%, 58% y 59% para los grupos tratados con 50 mg, 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 28 % para el placebo.

En hombres con diabetes mellitus tanto de tipo 1 como de tipo 2, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 34 % y 40 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 21 % para el grupo de placebo.

En hombres con DE tras prostatectomía radical sin afectación de los nervios bilaterales, el porcentaje medio de intentos que terminaron en un coito satisfactorio fue de aproximadamente 23 % y 26 % para los grupos tratados con 100 mg y 200 mg de avanafilo, respectivamente, en comparación con aproximadamente un 9 % para el grupo de placebo.

En el momento del comienzo del estudio, avanafilo demostró una mejora estadísticamente significativa en la variable de eficacia primaria (porcentaje promedio por persona de respuestas satisfactorias por tiempo transcurrido tras la administración de la dosis, en el Perfil de Encuentro Sexual 3- SEP3) comparado con placebo, dando lugar a coitos satisfactorios en el 24,71% de los intentos con la dosis de 100 mg y en el 28,18% con la dosis de 200 mg, aproximadamente 15 minutos después de la administración de la dosis, comparado con el 13,78% con el placebo.

En todos los ensayos fundamentales de avanafilo, el porcentaje de intentos con coitos satisfactorios fue significativamente mayor para todas las dosis de avanafilo en comparación con el placebo en todos los intervalos de tiempo tras la administración de la dosis estudiados.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Spedra en los diferentes grupos de la población pediátrica en la disfunción eréctil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Avanafilo se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana del $T_{máx}$ de 30 a 45 minutos. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis recomendado. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente por el CYP3A4). El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol o ritonavir) se asocia a una mayor exposición en plasma del avanafilo (ver sección 4.5). Avanafilo tiene una semivida terminal de aproximadamente 6-17 horas.

Absorción
Avanafilo se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 0,75 horas después de la administración de la dosis oral en ayunas. Cuando avanafilo se toma con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio en la $T_{máx}$ de 1,25 horas y una reducción media de la $C_{máx}$ del 39 % (200 mg). No se observaron efectos sobre la magnitud de la exposición (AUC). Los pequeños cambios observados en la $C_{máx}$ de avanafilo se consideran de significación clínica mínima.

Distribución
Avanafilo se une en aproximadamente un 99% a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del principio activo, de la edad y de las funciones renal y hepática. No se ha observado acumulación en plasma de avanafilo cuando se administra a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 7 días. En base a las mediciones de avanafilo en semen de voluntarios sanos 45-90 minutos después de la dosis, menos del 0,0002 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

Biotransformación

El aclaramiento de avanafilo se realiza predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria). Las concentraciones en plasma de los principales metabolitos en circulación, M4 y M16, son de aproximadamente el 23 % y el 29 % de las del compuesto original, respectivamente. El metabolito M4 muestra un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar al del avanafilo y una potencia inhibidora *in vitro* de la PDE5 un 18 % de la del avanafilo. Por tanto, M4 es el responsable de aproximadamente el 4 % de la actividad farmacológica total. El metabolito M16 no tenía actividad contra la PDE5.

Eliminación
Avanafilo se metaboliza fácilmente en los seres humanos. Tras la administración oral, avanafilo se excreta en forma de sus metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 63 % de la dosis oral administrada) y, en menor medida, en la orina (aproximadamente el 21 % de la dosis oral administrada).

Otras poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada Los pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores) presentaban una exposición comparable a la observada en pacientes más jóvenes (18-45 años). Sin embargo, los datos relativos a sujetos mayores de 70 años son limitados.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina ≥ 50 - < 80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 - < 50 ml/min), no se alteró la farmacocinética de una sola dosis de 200 mg de avanafilo. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la exposición fue comparable a la de los pacientes con una función hepática normal cuando se administró una única dosis de 200 mg de avanafilo.

La exposición 4 horas después de la dosis fue menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que la observada en pacientes con una función hepática normal después de 200 mg de avanafilo. La concentración y exposición máximas fueron similares a las observadas después de que los pacientes con función hepática normal recibieran una dosis eficaz de 100 mg de avanafilo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un ensayo de fertilidad y de desarrollo embrionario temprano en ratas, a 1.000 mg/kg/día, una dosis que también produjo toxicidad parental en los machos y hembras tratados, se observó disminución de la fertilidad y de la motilidad del esperma, alteración del estro e incremento del porcentaje de espermatozoides anormales. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni sobre los parámetros espermáticos a dosis de hasta 300 mg/kg/día (en ratas macho 9 veces la exposición humana en base a la AUC no unida a una dosis de 200 mg). No se observaron hallazgos testiculares relacionados con el tratamiento en ratones ni en ratas tratados con dosis de hasta 600 o 1.000 mg/kg/día durante 2 años, ni tampoco en perros tratados con avanafilo durante 9 meses a exposiciones 110 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada para seres humanos (DMRH).

En ratas gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2 en un paciente de 60 kg). A la dosis tóxica para la madre de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 49 veces la DMRH en base a mg/m^2) se produjo disminución del peso del feto sin signos de teratogenicidad. En conejos gestantes no se observaron evidencias de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad a dosis de

hasta 240 mg/kg/día (aproximadamente 23 veces la DMRH por mg/m^2. En el estudio con conejos se observó toxicidad para la madre a 240 mg/kg/día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, las crías presentaron una disminución persistente del peso corporal a razón de 300 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces la DMRH en base a mg/m^2) y retraso en el desarrollo sexual a 600 mg/kg/día (aproximadamente 29 veces la DMRH en base a mg/m^2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol
Ácido fumárico
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Carbonato cálcico
Estearato de magnesio
Amarillo óxido férrico (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster precortado unidosis de PCV/PCTFE/Aluminio o PVC/PVDC/Aluminio en envases de 2x1, 4x1, 8x1 y 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 de junio de 2013
Fecha de la última renovación: 23 April 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden
Alemania

En el prospecto impreso incluido en el estuche del medicamento debe constar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote concernido.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107quater, (apartado 7), de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 50 mg comprimidos
avanafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de avanafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4x1 comprimidos
8x1 comprimidos
12x1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company, Suite 12, Bunkilla Plaza, Bracetown Business Park, Clonee, County Meath, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/841/001 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/002 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/003 12x1 comprimidos
EU/1/13/841/012 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/013 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/014 12x1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Spedra 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO- CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 50 mg comprimidos
avanafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 100 mg comprimidos
avanafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de avanafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

2x1 comprimidos
4x1 comprimidos
8x1 comprimidos
12x1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company, Suite 12, Bunkilla Plaza, Bracetown Business Park, Clonee, County Meath, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/841/004 2x1 comprimidos
EU/1/13/841/005 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/006 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/007 12x1 comprimidos
EU/1/13/841/015 2x1 comprimidos
EU/1/13/841/016 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/017 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/018 12x1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Spedra 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO- CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 100 mg comprimidos
avanafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 200 mg comprimidos
avanafilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de avanafilo.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

4x1 comprimidos
8x1 comprimidos
12x1 comprimidos
2x1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs Unlimited Company, Suite 12, Bunkilla Plaza, Bracetown Business Park, Clonee, County Meath, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/841/008 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/009 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/010 12x1 comprimidos
EU/1/13/841/011 2x1 comprimidos
EU/1/13/841/019 2x1 comprimidos
EU/1/13/841/020 4x1 comprimidos
EU/1/13/841/021 8x1 comprimidos
EU/1/13/841/022 12x1 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Spedra 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO- CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO- INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spedra 200 mg comprimidos
avanafilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Phoenix Labs

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Spedra 50 mg comprimidos

avanafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra
3. Cómo tomar Spedra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spedra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza

Spedra contiene el principio activo avanafilo. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Spedra es un tratamiento para varones adultos que padecen disfunción eréctil (también conocida como impotencia). Esto sucede cuando un varón no puede conseguir o mantener una erección firme para mantener relaciones sexuales.

Spedra actúa ayudando a los vasos sanguíneos de su pene a relajarse. Esto aumenta la afluencia de sangre en el pene, ayudando a que se mantenga duro y erecto tras la excitación sexual. Spedra no cura su enfermedad.

Es importante que sepa que Spedra solo funciona si usted recibe estimulación sexual. Usted y su pareja deben realizar una estimulación sexual previa que les prepare para el sexo, igual que lo harían si no tomara un medicamento para ayudarle.

Spedra no le ayudará si no sufre disfunción eréctil. Spedra no está indicado en mujeres.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra

No tome Spedra:
- si es alérgico al avanafilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando medicamentos con “nitritos” para el dolor torácico (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Spedra puede potenciar los efectos de estos medicamentos y disminuir considerablemente su tensión arterial
- si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir
- si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina
- si sufre un problema cardíaco grave
- si ha sufrido un ictus o un ataque cardíaco en los últimos 6 meses

- si sufre hipotensión o hipertensión no controlada con medicamentos
- si tiene dolor en el pecho (angina) o si sufre dolor en el pecho durante las relaciones sexuales
- si sufre un problema grave de hígado o de corazón
- si ha perdido la visión en un ojo como consecuencia de la falta de afluencia de suficiente sangre al ojo (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica [NOIA-NA])
- si tiene antecedentes familiares de determinados problemas oculares (como retinitis pigmentosa).
- Si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (esto es, presión arterial elevada en los pulmones) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (esto es, presión arterial elevada secundaria a coágulos de sangre). Los inhibidores de la PDE5 han mostrado un aumento de los efectos hipotensores de este medicamento. Consulte con su médico si está tomando riociguat o no está seguro.

No tome Spedra si se encuentra en alguno de los casos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra**:**
- si tiene problemas de corazón. Tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted
- si sufre priapismo, es decir, una erección persistente que dura 4 horas o más. Esto puede suceder en varones con enfermedades como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia
- si sufre un problema físico que afecta a la forma de su pene (como angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa)
- si tiene un trastorno hemorrágico o ulceración péptica activa.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Problemas de visión o de audición
Algunos varones que toman medicamentos como Spedra han experimentado problemas de visión y de audición, ver “Reacciones adversas graves”, en la sección 4 para obtener información detallada. No se sabe si estos problemas están relacionados directamente con Spedra, con otras enfermedades que pueda tener o con una combinación de factores.

Si experimenta disminución repentina o pérdida de visión o su visión está distorsionada o atenuada mientras está tomando Spedra, deje de tomar Spedra y contacte inmediatamente con su médico.

Niños y adolescentes
Spedra no está indicado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Spedra con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que Spedra puede afectar a la actividad de algunos medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la actividad de Spedra.

En concreto, informe a su médico y no tome Spedra si está tomando medicamentos con “nitritos” para dolor de pecho (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Se ha demostrado que Spedra potencia los efectos de estos medicamentos y disminuye considerablemente su tensión arterial. Tampoco tome Spedra si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir, o si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina (ver el comienzo de la sección 2, “No tome Spedra”).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando algunos de los siguientes medicamentos:

- medicamentos denominados “alfa-bloqueantes”, para problemas de próstata o para bajar la tensión arterial
- medicamentos para el pulso irregular (“arritmia”), como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol
- antibióticos para infecciones, como eritromicina
- fenobarbital o primidona, para epilepsia
- carbamazepina, para epilepsia, para estabilizar el estado de ánimo o para ciertos tipos de dolor
- otros medicamentos que pueden reducir la descomposición de Spedra en el organismo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), como amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo.
- riociguat

No usar Spedra junto con otros tratamientos para la disfunción eréctil, como sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de Spedra con bebidas y alcohol
El zumo de pomelo puede aumentar la exposición al medicamento y se debe evitar dentro de las 24 horas previas a tomar Spedra.
La ingesta de alcohol al mismo tiempo que Spedra puede acelerar la frecuencia cardíaca y bajar la tensión arterial. Es posible que se sienta mareado (especialmente estando de pie), que sufra dolor de cabeza o que sienta el latido cardíaco en el pecho (palpitaciones). La ingesta de alcohol puede disminuir su capacidad de tener una erección.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre el movimiento o la estructura del esperma tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

La administración oral repetida de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

Conducción y uso de máquinas
Spedra puede producir mareos o afectar a su visión. Si esto se produce, no conduzca, ni monte en bicicleta, ni utilice herramientas ni máquinas.

3. Cómo tomar Spedra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 100 mg a demanda. No debe tomar Spedra más de una vez al día. Su médico le podria prescribir un comprimido de 200 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado débil para usted, o un comprimido de 50 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado fuerte. Asimismo, es posible que sea necesario ajustar la dosis si se usa Spedra junto con determinados medicamentos. Si está tomando un medicamento, tal como eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir o verapamilo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), la dosis máxima recomendada de Spedra es de un comprimido de 100 mg, con un intervalo de al menos 2 días entre dosis.

Debe tomar Spedra aproximadamente 30 minutos antes de la relación sexual. Recuerde que Spedra solo le ayudará a conseguir una erección si usted recibe estimulación sexual.

Spedra se puede tomar con o sin alimentos. Si se toma con alimentos, puede que tarde más en actuar.

Si toma más Spedra del que debe

Si toma demasiado Spedra, comuníquelo a su médico de inmediato. Es posible que sufra más reacciones adversas de lo normal y pueden ser peores.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, es posible que requiera tratamiento médico urgente:

- una erección que no desaparece ("priapismo"). Si la erección dura más de 4 horas, se debe tratar de inmediato ya que pueden producirse lesiones permanentes en el pene (por ejemplo la imposibilidad de conseguir erecciones).
- visión borrosa.
- disminución repentina o pérdida de visión en uno o los dos ojos.
- disminución repentina o pérdida de audición (en ocasiones puede sentirse mareado o sufrir zumbidos en los oídos).

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los anteriores efectos adversos graves.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- congestión nasal

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- sensación de mareo
- sensación de somnolencia o cansancio intenso
- congestión sinusal
- lumbalgia (dolor de la parte baja de la espalda)
- sofocos
- sensación de falta de aliento con el ejercicio
- cambios en el latido cardíaco que se observan en un electro (ECG)
- aumento del latido cardíaco
- sensación de latido cardíaco en el pecho (palpitaciones)
- indigestión, sensación de náuseas
- visión borrosa
- elevación de los niveles de enzimas hepáticas

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- gripe
- enfermedad de tipo gripal
- congestión o secreción nasal
- rinitis alérgica (fiebre del heno)

- congestión en la nariz, en los senos nasales o en la parte superior de las vías respiratorias que llevan el aire a los pulmones
- gota
- problemas para dormir (insomnio)
- eyaculación precoz
- sensación extraña
- sensación de nerviosismo
- dolor en el pecho
- dolor en el pecho grave
- taquicardia
- hipertensión
- presión arterial baja
- sequedad de boca
- dolor de estómago o acidez estomacal
- dolor o molestias en la parte baja del abdomen
- diarrea
- erupción
- dolor en la parte baja de la espalda o en el costado de la parte inferior del pecho
- dolores musculares
- espasmos musculares
- micción frecuente (necesidad frecuente de orinar)
- trastornos del pene
- erección espontánea sin estimulación sexual
- picor en el área genital
- debilidad o cansancio persistente
- hinchazón en los pies o tobillos
- hipertensión
- orina de color rosa o rojo, sangre en la orina
- soplo cardíaco anormal
- un resultado anormal de la sangre en una prueba de la próstata llamada “APE”
- un resultado anormal de la sangre para la bilirrubina, un compuesto químico producido a partir de la descomposición normal de los glóbulos rojos de la sangre
- un resultado anormal de la sangre para la creatinina, un compuesto químico excretado en la orina, que sirve como medida de la función renal
- aumento de peso
- fiebre
- hemorragia nasal

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spedra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece sobre el blíster y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spedra

- El principio activo es avanafilo. Cada comprimido contiene 50 mg de avanafilo.
- Los demás componentes son manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carbonato cálcico, estearato de magnesio y amarillo de óxido férrico (E172).

Aspecto de Spedra y contenido del envase
Spedra es un comprimido ovalado de color amarillo claro con "50" grabado en un lateral. Los comprimidos se presentan en blísters precortados unidosis que contienen 4x1, 8x1 o 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización:
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT, BE, BG, CZ, CY, DK, DE, EE, FI, HR, HU, IE, IS, IT, LV, LT, LU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE and XI
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 5742410

Ελλάδα
ΑΡΡΙΑΝΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Λεωφόρος Λαυρίου 85,
190 02 Παιανία Αττικής
Ελλάδα
Τηλ. +30 210 6683000

France
Centre Specialites Pharmaceutiques,
76-78 Avenue Du Midi 63800 Cournon
D'Auvergne
France
Tél: +33 147048046

España
EUROMED PHARMA SPAIN S.L,
C/Eduard Maristany, 430-432 08919 Badalona
(Barcelona) España
Tel: + 34 932 684 208

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el paciente

Spedra 100 mg comprimidos

avanafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra
3. Cómo tomar Spedra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spedra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza

Spedra contiene el principio activo avanafilo. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Spedra es un tratamiento para varones adultos que padecen disfunción eréctil (también conocida como impotencia). Esto sucede cuando un varón no puede conseguir o mantener una erección firme para mantener relaciones sexuales.

Spedra actúa ayudando a los vasos sanguíneos de su pene a relajarse. Esto aumenta la afluencia de sangre en el pene, ayudando a que se mantenga duro y erecto tras la excitación sexual. Spedra no cura su enfermedad.

Es importante que sepa que Spedra solo funciona si usted recibe estimulación sexual. Usted y su pareja deben realizar una estimulación sexual previa que les prepare para el sexo, igual que lo harían si no tomara un medicamento para ayudarle.

Spedra no le ayudará si no sufre disfunción eréctil. Spedra no está indicado en mujeres.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra

No tome Spedra:
- si es alérgico al avanafilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando medicamentos con “nitritos” para el dolor torácico (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Spedra puede potenciar los efectos de estos medicamentos y disminuir considerablemente su tensión arterial
- si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir
- si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina
- si sufre un problema cardíaco grave
- si ha sufrido un ictus o un ataque cardíaco en los últimos 6 meses

- si sufre hipotensión o hipertensión no controlada con medicamentos
- si tiene dolor en el pecho (angina) o si sufre dolor en el pecho durante las relaciones sexuales
- si sufre un problema grave de hígado o de corazón
- si ha perdido la visión en un ojo como consecuencia de la falta de afluencia de suficiente sangre al ojo (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica [NOIA-NA])
- si tiene antecedentes familiares de determinados problemas oculares (como retinitis pigmentosa).
- Si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (esto es, presión arterial elevada en los pulmones) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (esto es, presión arterial elevada secundaria a coágulos de sangre). Los inhibidores de la PDE5 han mostrado un aumento de los efectos hipotensores de este medicamento. Consulte con su médico si está tomando riociguat o no está seguro.

No tome Spedra si se encuentra en alguno de los casos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra**:**
- si tiene problemas de corazón. Tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted
- si sufre priapismo, es decir, una erección persistente que dura 4 horas o más. Esto puede suceder en varones con enfermedades como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia
- si sufre un problema físico que afecta a la forma de su pene (como angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa)
- si tiene un trastorno hemorrágico o ulceración péptica activa.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Problemas de visión o de audición
Algunos varones que toman medicamentos como Spedra han experimentado problemas de visión y de audición, ver “Reacciones adversas graves”, en la sección 4 para obtener información detallada. No se sabe si estos problemas están relacionados directamente con Spedra, con otras enfermedades que pueda tener o con una combinación de factores.

Si experimenta disminución repentina o pérdida de visión o su visión está distorsionada o atenuada mientras está tomando Spedra, deje de tomar Spedra y contacte inmediatamente con su médico.

Niños y adolescentes
Spedra no está indicado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Spedra con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que Spedra puede afectar a la actividad de algunos medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la actividad de Spedra.

En concreto, informe a su médico y no tome Spedra si está tomando medicamentos con “nitritos” para dolor de pecho (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Se ha demostrado que Spedra potencia los efectos de estos medicamentos y disminuye considerablemente su tensión arterial. Tampoco tome Spedra si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir, o si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina (ver el comienzo de la sección 2, “No tome Spedra”).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando algunos de los siguientes medicamentos:

- medicamentos denominados “alfa-bloqueantes”, para problemas de próstata o para bajar la tensión arterial
- medicamentos para el pulso irregular (“arritmia”), como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol
- antibióticos para infecciones, como eritromicina
- fenobarbital o primidona, para epilepsia
- carbamazepina, para epilepsia, para estabilizar el estado de ánimo o para ciertos tipos de dolor
- otros medicamentos que pueden reducir la descomposición de Spedra en el organismo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), como amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo.
- riociguat

No usar Spedra junto con otros tratamientos para la disfunción eréctil, como sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de Spedra con bebidas y alcohol
El zumo de pomelo puede aumentar la exposición al medicamento y se debe evitar dentro de las 24 horas previas a tomar Spedra.
La ingesta de alcohol al mismo tiempo que Spedra puede acelerar la frecuencia cardíaca y bajar la tensión arterial. Es posible que se sienta mareado (especialmente estando de pie), que sufra dolor de cabeza o que sienta el latido cardíaco en el pecho (palpitaciones). La ingesta de alcohol puede disminuir su capacidad de tener una erección.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre el movimiento o la estructura del esperma tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

La administración oral repetida de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

Conducción y uso de máquinas
Spedra puede producir mareos o afectar a su visión. Si esto se produce, no conduzca, ni monte en bicicleta, ni utilice herramientas ni máquinas.

3. Cómo tomar Spedra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 100 mg a demanda. No debe tomar Spedra más de una vez al día. Su médico le podría prescribir un comprimido de 200 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado débil para usted, o un comprimido de 50 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado fuerte. Asimismo, es posible que sea necesario ajustar la dosis si se usa Spedra junto con determinados medicamentos. Si está tomando un medicamento, tal como eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir o verapamilo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), la dosis máxima recomendada de Spedra es de un comprimido de 100 mg, con un intervalo de al menos 2 días entre dosis.

Debe tomar Spedra aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la relación sexual. Recuerde que Spedra solo le ayudará a conseguir una erección si usted recibe estimulación sexual.

Spedra se puede tomar con o sin alimentos. Si se toma con alimentos, puede que tarde más en actuar.

Si toma más Spedra del que debe

Si toma demasiado Spedra, comuníquelo a su médico de inmediato. Es posible que sufra más reacciones adversas de lo normal y pueden ser peores.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, es posible que requiera tratamiento médico urgente:

- una erección que no desaparece ("priapismo"). Si la erección dura más de 4 horas, se debe tratar de inmediato ya que pueden producirse lesiones permanentes en el pene (por ejemplo la imposibilidad de conseguir erecciones).
- visión borrosa.
- disminución repentina o pérdida de visión en uno o los dos ojos.
- disminución repentina o pérdida de audición (en ocasiones puede sentirse mareado o sufrir zumbidos en los oídos).

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los anteriores efectos adversos graves.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- congestión nasal

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- sensación de mareo
- sensación de somnolencia o cansancio intenso
- congestión sinusal
- lumbalgia (dolor de la parte baja de la espalda)
- sofocos
- sensación de falta de aliento con el ejercicio
- cambios en el latido cardíaco que se observan en un electro (ECG)
- aumento del latido cardíaco
- sensación de latido cardíaco en el pecho (palpitaciones)
- indigestión, sensación de náuseas
- visión borrosa
- elevación de los niveles de enzimas hepáticas

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- gripe
- enfermedad de tipo gripal
- congestión o secreción nasal
- rinitis alérgica (fiebre del heno)

- congestión en la nariz, en los senos nasales o en la parte superior de las vías respiratorias que llevan el aire a los pulmones
- gota
- problemas para dormir (insomnio)
- eyaculación precoz
- sensación extraña
- sensación de nerviosismo
- dolor en el pecho
- dolor en el pecho grave
- taquicardia
- hipertensión
- presión arterial baja
- sequedad de boca
- dolor de estómago o acidez estomacal
- dolor o molestias en la parte baja del abdomen
- diarrea
- erupción
- dolor en la parte baja de la espalda o en el costado de la parte inferior del pecho
- dolores musculares
- espasmos musculares
- micción frecuente (necesidad frecuente de orinar)
- trastornos del pene
- erección espontánea sin estimulación sexual
- picor en el área genital
- debilidad o cansancio persistente
- hinchazón en los pies o tobillos
- hipertensión
- orina de color rosa o rojo, sangre en la orina
- soplo cardíaco anormal
- un resultado anormal de la sangre en una prueba de la próstata llamada “APE”
- un resultado anormal de la sangre para la bilirrubina, un compuesto químico producido a partir de la descomposición normal de los glóbulos rojos de la sangre
- un resultado anormal de la sangre para la creatinina, un compuesto químico excretado en la orina, que sirve como medida de la función renal
- aumento de peso
- fiebre
- hemorragia nasal

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spedra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece sobre el blíster y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spedra

- El principio activo es avanafilo. Cada comprimido contiene 100 mg de avanafilo.
- Los demás componentes son manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carbonato cálcico, estearato de magnesio y amarillo de óxido férrico (E172).

Aspecto de Spedra y contenido del envase
Spedra es un comprimido ovalado de color amarillo claro con "100" grabado en un lateral. Los comprimidos se presentan en blísters precortados unidosis que contienen 2x1, 4x1, 8x1 o 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización:
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13

01097 Dresden, Alemania.
Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT, BE, BG, CZ, CY, DK, DE, EE, FI, HR, HU, IE, IS, IT, LV, LT, LU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE and XI
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 5742410

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Λεωφόρος Λαυρίου 85,
190 02 Παιανία Αττικής
Ελλάδα
Τηλ. +30 210 6683000

España
EUROMED PHARMA SPAIN S.L,
C/Eduard Maristany, 430-432 08919 Badalona
(Barcelona) España

France
Centre Specialites Pharmaceutiques,
76-78 Avenue Du Midi 63800 Cournon
D'Auvergne
France
Tél: +33 147048046

Tel: + 34 932 684 208

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el paciente

Spedra 200 mg comprimidos

avanafilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra
3. Cómo tomar Spedra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spedra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spedra y para qué se utiliza

Spedra contiene el principio activo avanafilo. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5). Spedra es un tratamiento para varones adultos que padecen disfunción eréctil (también conocida como impotencia). Esto sucede cuando un varón no puede conseguir o mantener una erección firme para mantener relaciones sexuales.

Spedra actúa ayudando a los vasos sanguíneos de su pene a relajarse. Esto aumenta la afluencia de sangre en el pene, ayudando a que se mantenga duro y erecto tras la excitación sexual. Spedra no cura su enfermedad.

Es importante que sepa que Spedra solo funciona si usted recibe estimulación sexual. Usted y su pareja deben realizar una estimulación sexual previa que les prepare para el sexo, igual que lo harían si no tomara un medicamento para ayudarle.

Spedra no le ayudará si no sufre disfunción eréctil. Spedra no está indicado en mujeres.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Spedra

No tome Spedra:
- si es alérgico al avanafilo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando medicamentos con “nitritos” para el dolor torácico (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Spedra puede potenciar los efectos de estos medicamentos y disminuir considerablemente su tensión arterial
- si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir
- si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina
- si sufre un problema cardíaco grave
- si ha sufrido un ictus o un ataque cardíaco en los últimos 6 meses

- si sufre hipotensión o hipertensión no controlada con medicamentos
- si tiene dolor en el pecho (angina) o si sufre dolor en el pecho durante las relaciones sexuales
- si sufre un problema grave de hígado o de corazón
- si ha perdido la visión en un ojo como consecuencia de la falta de afluencia de suficiente sangre al ojo (neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica [NOIA-NA])
- si tiene antecedentes familiares de determinados problemas oculares (como retinitis pigmentosa).
- Si está tomando riociguat. Este medicamento se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar (esto es, presión arterial elevada en los pulmones) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (esto es, presión arterial elevada secundaria a coágulos de sangre). Los inhibidores de la PDE5 han mostrado un aumento de los efectos hipotensores de este medicamento. Consulte con su médico si está tomando riociguat o no está seguro.

No tome Spedra si se encuentra en alguno de los casos anteriores. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra**:**
- si tiene problemas de corazón. Tener relaciones sexuales puede suponer un riesgo para usted
- si sufre priapismo, es decir, una erección persistente que dura 4 horas o más. Esto puede suceder en varones con enfermedades como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia
- si sufre un problema físico que afecta a la forma de su pene (como angulación, enfermedad de Peyronie o fibrosis cavernosa)
- si tiene un trastorno hemorrágico o ulceración péptica activa.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Problemas de visión o de audición
Algunos varones que toman medicamentos como Spedra han experimentado problemas de visión y de audición, ver “Reacciones adversas graves”, en la sección 4 para obtener información detallada. No se sabe si estos problemas están relacionados directamente con Spedra, con otras enfermedades que pueda tener o con una combinación de factores.

Si experimenta disminución repentina o pérdida de visión o su visión está distorsionada o atenuada mientras está tomando Spedra, deje de tomar Spedra y contacte inmediatamente con su médico.

Niños y adolescentes
Spedra no está indicado para su uso en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Uso de Spedra con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, ya que Spedra puede afectar a la actividad de algunos medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar a la actividad de Spedra.

En concreto, informe a su médico y no tome Spedra si está tomando medicamentos con “nitritos” para dolor de pecho (angina), como nitrito de amilo o trinitrito de glicerilo. Se ha demostrado que Spedra potencia los efectos de estos medicamentos y disminuye considerablemente su tensión arterial. Tampoco tome Spedra si está tomando medicamentos para el VIH o el SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir o atazanavir, o si está tomando medicamentos para infecciones fúngicas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol, o ciertos antibióticos para infecciones bacterianas, como claritromicina o telitromicina (ver el comienzo de la sección 2, “No tome Spedra”).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando algunos de los siguientes medicamentos:

- medicamentos denominados “alfa-bloqueantes”, para problemas de próstata o para bajar la tensión arterial
- medicamentos para el pulso irregular (“arritmia”), como quinidina, procainamida, amiodarona o sotalol
- antibióticos para infecciones, como eritromicina
- fenobarbital o primidona, para epilepsia
- carbamazepina, para epilepsia, para estabilizar el estado de ánimo o para ciertos tipos de dolor
- otros medicamentos que pueden reducir la descomposición de Spedra en el organismo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), como amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo.
- riociguat

No usar Spedra junto con otros tratamientos para la disfunción eréctil, como sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo.

Si se encuentra en alguno de los casos anteriores, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Spedra. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Uso de Spedra con bebidas y alcohol
El zumo de pomelo puede aumentar la exposición al medicamento y se debe evitar dentro de las 24 horas previas a tomar Spedra.
La ingesta de alcohol al mismo tiempo que Spedra puede acelerar la frecuencia cardíaca y bajar la tensión arterial. Es posible que se sienta mareado (especialmente estando de pie), que sufra dolor de cabeza o que sienta el latido cardíaco en el pecho (palpitaciones). La ingesta de alcohol puede disminuir su capacidad de tener una erección.

Fertilidad
No se han observado efectos sobre el movimiento o la estructura del esperma tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafilo en voluntarios sanos.

La administración oral repetida de avanafilo 100 mg durante un período de 26 semanas en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

Conducción y uso de máquinas
Spedra puede producir mareos o afectar a su visión. Si esto se produce, no conduzca, ni monte en bicicleta, ni utilice herramientas ni máquinas.

3. Cómo tomar Spedra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 100 mg a demanda. No debe tomar Spedra más de una vez al día. Su médico le podría prescribir un comprimido de 200 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado débil para usted, o un comprimido de 50 mg si considerara que la dosis de 100 mg es demasiado fuerte. Asimismo, es posible que sea necesario ajustar la dosis si se usa Spedra junto con determinados medicamentos. Si está tomando un medicamento, tal como eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir o verapamilo (“inhibidores moderados de CYP3A4”), la dosis máxima recomendada de Spedra es de un comprimido de 100 mg, con un intervalo de al menos 2 días entre dosis.

Debe tomar Spedra aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la relación sexual. Recuerde que Spedra solo le ayudará a conseguir una erección si usted recibe estimulación sexual.

Spedra se puede tomar con o sin alimentos. Si se toma con alimentos, puede que tarde más en actuar.

Si toma más Spedra del que debe

Si toma demasiado Spedra, comuníquelo a su médico de inmediato. Es posible que sufra más reacciones adversas de lo normal y pueden ser peores.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves, es posible que requiera tratamiento médico urgente:

- una erección que no desaparece ("priapismo"). Si la erección dura más de 4 horas, se debe tratar de inmediato ya que pueden producirse lesiones permanentes en el pene (por ejemplo la imposibilidad de conseguir erecciones).
- visión borrosa.
- disminución repentina o pérdida de visión en uno o los dos ojos.
- disminución repentina o pérdida de audición (en ocasiones puede sentirse mareado o sufrir zumbidos en los oídos).

Deje de tomar Spedra y consulte inmediatamente con un médico si nota alguno de los anteriores efectos adversos graves.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- congestión nasal

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- sensación de mareo
- sensación de somnolencia o cansancio intenso
- congestión sinusal
- lumbalgia (dolor de la parte baja de la espalda)
- sofocos
- sensación de falta de aliento con el ejercicio
- cambios en el latido cardíaco que se observan en un electro (ECG)
- aumento del latido cardíaco
- sensación de latido cardíaco en el pecho (palpitaciones)
- indigestión, sensación de náuseas
- visión borrosa
- elevación de los niveles de enzimas hepáticas

Raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas)

- gripe
- enfermedad de tipo gripal
- congestión o secreción nasal

- rinitis alérgica (fiebre del heno)
- congestión en la nariz, en los senos nasales o en la parte superior de las vías respiratorias que llevan el aire a los pulmones
- gota
- problemas para dormir (insomnio)
- eyaculación precoz
- sensación extraña
- sensación de nerviosismo
- dolor en el pecho
- dolor en el pecho grave
- taquicardia
- hipertensión
- presión arterial baja
- sequedad de boca
- dolor de estómago o acidez estomacal
- dolor o molestias en la parte baja del abdomen
- diarrea
- erupción
- dolor en la parte baja de la espalda o en el costado de la parte inferior del pecho
- dolores musculares
- espasmos musculares
- micción frecuente (necesidad frecuente de orinar)
- trastornos del pene
- erección espontánea sin estimulación sexual
- picor en el área genital
- debilidad o cansancio persistente
- hinchazón en los pies o tobillos
- hipertensión
- orina de color rosa o rojo, sangre en la orina
- soplo cardíaco anormal
- un resultado anormal de la sangre en una prueba de la próstata llamada “APE”
- un resultado anormal de la sangre para la bilirrubina, un compuesto químico producido a partir de la descomposición normal de los glóbulos rojos de la sangre
- un resultado anormal de la sangre para la creatinina, un compuesto químico excretado en la orina, que sirve como medida de la función renal
- aumento de peso
- fiebre
- hemorragia nasal

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spedra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece sobre el blíster y en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spedra

- El principio activo es avanafilo. Cada comprimido contiene 200 mg de avanafilo.
- Los demás componentes son manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carbonato cálcico, estearato de magnesio y amarillo de óxido férrico (E172).

Aspecto de Spedra y contenido del envase
Spedra es un comprimido ovalado de color amarillo claro con “200” grabado en un lateral. Los comprimidos se presentan en blísters precortados unidosis que contienen 2x1, 4x1, 8x1 o 12x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización:

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda

Fabricante:
Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Straβe 7-13
01097 Dresden , Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT, BE, BG, CZ, CY, DK, DE, EE, FI, HR, HU, IE, IS, IT, LV, LT, LU, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE and XI
Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irlanda
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 5742410

Ελλάδα
APPIANI ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Λεωφόρος Λαυρίου 85,
190 02 Παιανία Αττικής
Ελλάδα
Τηλ. +30 210 6683000

France
Centre Specialites Pharmaceutiques,
76-78 Avenue Du Midi 63800 Cournon
D’Auvergne
France
Tél: +33 147048046

España
EUROMED PHARMA SPAIN S.L,
C/Eduard Maristany, 430-432 08919 Badalona
(Barcelona) España
Tel: + 34 932 684 208

Fecha de la última revisión de este prospecto

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.