

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spedra 50 mg compresse

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 50 mg di avanafil.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Uso nell'uomo adulto*

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

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani (età $\geq$ 65 anni)*

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

##### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Uso in uomini diabetici*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

### *Popolazione pediatrica*

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

### *Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali*

#### *Uso concomitante di inibitori del CYP3A4*

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

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

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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

L'uso di avanafil è controindicato in:

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

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

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

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

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

##### Condizione cardiovascolare

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

##### Priapismo

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

##### Problemi della vista

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

##### Effetti sul sanguinamento

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

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

##### Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

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

##### Uso concomitante di alfa-bloccanti

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

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

#### Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

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

#### Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

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

#### Uso concomitante di alcol

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

#### Popolazioni non studiate

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica*

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

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

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

#### *Alfa-bloccanti*

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

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

#### *Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti*

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

#### *Alcol*

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

#### *Altri trattamenti per la disfunzione erettile*

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

#### Effetti di altre sostanze su avanafil

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

#### *Inibitori del CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Substrati del CYP3A4*

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

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

#### *Induttori del citocromo P450*

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

#### Effetti di avanafil su altri medicinali

##### *Inibizione del citocromo P450*

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

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

##### *Induzione del citocromo P450*

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

##### *Trasportatori*

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

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

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

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

#### *Riociguat*

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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



Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Altre popolazioni particolari

##### *Anziani*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m<sup>2</sup>). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/13/841/001-003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 100 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 100 mg di avanafil.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uso nell'uomo adulto*

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

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

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

##### *Compromissione renale*

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

### *Compromissione epatica*

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

### *Uso in uomini diabetici*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

### *Popolazione pediatrica*

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

### *Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali*

#### *Uso concomitante di inibitori del CYP3A4*

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

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

### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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

L'uso di avanafil è controindicato in:

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

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

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

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

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

##### Condizione cardiovascolare

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

##### Priapismo

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

##### Problemi della vista

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

##### Effetti sul sanguinamento

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

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

##### Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

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

##### Uso concomitante di alfa-bloccanti

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

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

#### Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

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

#### Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

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

#### Uso concomitante di alcol

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

#### Popolazioni non studiate

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica*

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

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

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

#### *Alfa-bloccanti*

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

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

#### *Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti*

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

#### *Alcol*

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

#### *Altri trattamenti per la disfunzione erettile*

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

#### Effetti di altre sostanze su avanafil

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

#### *Inibitori del CYP3A4*

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

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

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

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

#### *Substrati del CYP3A4*

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

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

#### *Induttori del citocromo P450*

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

#### Effetti di avanafil su altri medicinali

##### *Inibizione del citocromo P450*

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

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

##### *Induzione del citocromo P450*

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

##### *Trasportatori*

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

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

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

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

#### *Riociguat*

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco



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

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

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Altre popolazioni particolari

##### *Anziani*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m<sup>2</sup>). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Spedra 200 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di avanafil.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nell'uomo adulto.

Perché Spedra sia efficace, è necessaria la stimolazione sessuale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uso nell'uomo adulto*

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

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani (età ≥ 65 anni)*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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



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

#### *Uso in uomini diabetici*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti diabetici.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Uso in pazienti che utilizzano altri medicinali*

##### *Uso concomitante di inibitori del CYP3A4*

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

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

##### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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

L'uso di avanafil è controindicato in:

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

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

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

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

Pazienti con disturbi ereditari degenerativi della retina.

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

##### Condizione cardiovascolare

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

##### Priapismo

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

##### Problemi della vista

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

##### Effetti sul sanguinamento

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

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

##### Riduzione o perdita improvvisa dell'udito

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

##### Uso concomitante di alfa-bloccanti

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

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

#### Uso concomitante di inibitori del CYP3A4

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

#### Uso concomitante di altri trattamenti per la disfunzione erettile

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

#### Uso concomitante di alcol

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

#### Popolazioni non studiate

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Possibili interazioni farmacodinamiche con avanafil

##### *Nitrati*

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

##### *Medicinali che riducono la pressione arteriosa sistemica*

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

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

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

#### *Alfa-bloccanti*

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

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

#### *Antipertensivi diversi dagli alfa-bloccanti*

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

#### *Alcol*

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

#### *Altri trattamenti per la disfunzione erettile*

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

#### Effetti di altre sostanze su avanafil

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

#### *Inibitori del CYP3A4*

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

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

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

#### *Substrati del CYP3A4*

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

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

#### *Induttori del citocromo P450*

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

#### Effetti di avanafil su altri medicinali

##### *Inibizione del citocromo P450*

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

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

##### *Induzione del citocromo P450*

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

##### *Trasportatori*

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

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

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

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

##### *Riociguat*

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Spedra non è indicato per l'uso nella donna.

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità

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

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

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

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate osservate con altri inibitori della PDE5

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

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**



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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

Avanafil è legato alle proteine plasmatiche per il 99% circa. Il legame alle proteine è indipendente dalle concentrazioni totali del principio attivo, dall'età e dalla funzione renale o epatica. Avanafil non si accumula nel plasma quando somministrato due volte al giorno per 7 giorni alla dose di 200 mg.

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Altre popolazioni particolari

##### *Anziani*

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

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

In ratte gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 300 mg/kg/giorno (circa 15 volte la MHRD in base ai mg/m<sup>2</sup> in un soggetto di 60 kg). Alla dose tossica per la madre di 1 000 mg/kg/giorno (49 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>), si è verificata una riduzione del peso corporeo fetale senza segni di teratogenicità. In coniglie gravide, non sono state osservate evidenze di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità a dosi fino a 240 mg/kg/giorno (circa 23 volte la MHRD in base ai mg/m<sup>2</sup>). Nello studio sui conigli, è stata osservata tossicità per la madre a 240 mg/kg/giorno.

In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, i piccoli hanno presentato riduzioni persistenti del peso corporeo a dosi pari o superiori a 300 mg/kg/giorno (15 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e ritardo dello sviluppo sessuale a 600 mg/kg/giorno (29 volte circa la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/13/841/008-011

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 giugno 2013

Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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

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

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

o

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

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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