

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 50 mg comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 50 mg de avanafil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

Comprimidos ovais em tom amarelo pálido, com «50» gravado num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

Para que o Spedra seja eficaz, é necessária estimulação sexual.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Utilização em homens adultos*

A dose recomendada é de 100 mg, tomada conforme necessário, cerca de 15 a 30 minutos antes da atividade sexual (ver secção 5.1). Com base na eficácia e tolerabilidade individuais, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 200 mg ou diminuída até 50 mg. A frequência máxima de administração recomendada é uma vez por dia. É necessária estimulação sexual para se obter uma resposta ao tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos. Os dados existentes relativos a doentes idosos com idade igual ou superior a 70 anos são limitados.

##### *Homens com compromisso renal*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min). O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2). Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min e  $< 80$  ml/min) que estavam incluídos em estudos de fase 3 apresentaram uma redução da eficácia em comparação com os indivíduos com função renal normal.

#### *Homens com compromisso hepático*

O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A ou B de Child-Pugh) devem iniciar o tratamento com a dose mínima eficaz e ajustar a posologia com base na tolerância.

#### *Utilização em homens com diabetes*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes diabéticos.

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante do Spedra na população pediátrica na indicação de disfunção erétil.

#### Utilização em doentes que utilizam outros medicamentos

##### *Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4*

É contraindicado o uso concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Nos doentes a receberem tratamento concomitante com inibidores moderados da CYP3A4 (incluindo eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo), a dose máxima recomendada de avanafil não deve exceder 100 mg, com um intervalo de pelo menos 48 horas entre as doses (ver secção 4.5).

##### Modo de administração

Para via oral. Se o Spedra for tomado com alimentos, o início da atividade pode sofrer um atraso em comparação com a toma em jejum (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes que estão a utilizar qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo) (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5), incluindo o avanafil, com estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguat, é contraindicada pois pode potencialmente levar a hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Os médicos devem ter em conta o potencial risco cardíaco da atividade sexual nos doentes com doenças cardiovasculares preexistentes antes da prescrição do Spedra.

A utilização do avanafil está contraindicada nos seguintes casos:

- Doentes que sofreram um enfarte do miocárdio, AVC ou arritmia potencialmente fatal nos últimos seis meses;
- Doentes com hipotensão de repouso (tensão arterial < 90/50 mmHg) ou hipertensão (tensão arterial > 170/100 mmHg);
- Doentes com angina de peito instável, angina de peito durante as relações sexuais ou insuficiência cardíaca congestiva definida pela *New York Heart Association* como pertencendo à Classe 2 ou superior.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente de esse episódio estar ou não relacionado com a exposição prévia a inibidores da PDE5 (ver secção 4.4).

Doentes com perturbações degenerativas hereditárias da retina conhecidas.

Doentes que utilizam inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, é necessário obter a história clínica e realizar um exame físico para diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

##### Estado cardiovascular

Antes do início de qualquer tratamento da disfunção erétil, os médicos devem ter em conta o estado cardiovascular dos doentes, dado que existe um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual (ver secção 4.3). O avanafil tem propriedades vasodilatadoras, o que resulta em diminuições ligeiras e temporárias da tensão arterial (ver secção 4.5), e, como tal, potencia o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3). Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) podem ser sensíveis à ação dos vasodilatadores, incluindo os inibidores da PDE5.

##### Priapismo

Os doentes com ereções que durem 4 horas ou mais (priapismo) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado de imediato, poderão ocorrer lesões no tecido peniano e perda permanente de potência. O avanafil deve ser utilizado com precaução nos doentes com deformação anatómica do pénis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou nos doentes com patologias que podem causar predisposição para o priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

##### Problemas visuais

Têm sido comunicados defeitos visuais e casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a ingestão de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser aconselhado a suspender a toma do Spedra e a consultar imediatamente um médico se sentir efeitos visuais súbitos (ver secção 4.3).

##### Efeito nas hemorragias

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que os inibidores da PDE5 não têm qualquer efeito na agregação plaquetária por si só, mas que, em doses supraterapêuticas, potenciam o efeito antiagregante do doador de óxido nítrico nitroprussiato de sódio. Nos seres humanos, os inibidores da PDE5 não parecem afetar o tempo de hemorragia em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico.

Não existem informações de segurança relativas à administração do avanafil a doentes com coagulopatias ou ulceração péptica ativa. Por conseguinte, o avanafil apenas deve ser administrado a tais doentes após uma cuidadosa avaliação benefício-risco.

##### Diminuição da audição ou perda de audição súbita

Os doentes devem ser informados da necessidade de suspenderem a toma de inibidores da PDE5, incluindo avanafil, e de consultarem imediatamente um médico se sentirem uma diminuição da audição ou uma perda de audição súbita. Estes acontecimentos, que se podem fazer acompanhar por zumbidos e tonturas, foram notificados em associação temporal com a ingestão de inibidores da PDE5. Não é possível determinar se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com a utilização de inibidores da PDE5 ou com outros fatores.

#### Utilização concomitante de bloqueadores alfa

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de avanafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes devido a efeitos vasodilatadores aditivos (ver secção 4.5). É necessário ter em conta os seguintes pontos:

- Os doentes que estiverem a receber terapêutica com bloqueadores alfa devem estar estabilizados antes do início da toma do Spedra. Os doentes que apresentam instabilidade hemodinâmica quando recebem terapêutica com bloqueadores alfa em monoterapia apresentam um risco acrescido de hipotensão sintomática com a utilização concomitante de avanafil.
- Nos doentes que estão a receber terapêutica com bloqueadores alfa e estão estabilizados, o avanafil deve ser iniciado na dose mais baixa de 50 mg.
- Nos doentes que já estão a tomar uma dose otimizada do Spedra, a terapêutica com bloqueadores alfa deve ser iniciada na dose mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição adicional da tensão arterial durante a toma do avanafil.
- A segurança do uso concomitante de avanafil e bloqueadores alfa pode ser afetada por outras variáveis, incluindo depleção do volume intravascular e outros medicamentos antihipertensores.

#### Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4

A administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

#### Utilização concomitante de outros tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia da associação de Spedra com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados de que não podem tomar o Spedra em associação com esses medicamentos.

#### Utilização concomitante de álcool

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática (ver secção 4.5). Os doentes devem ser informados de que a utilização concomitante de avanafil e de álcool pode aumentar a probabilidade de hipotensão, tonturas ou síncope. Os médicos devem também informar os doentes sobre o que devem fazer na eventualidade de sintomas de hipotensão postural.

#### Populações não estudadas

O avanafil não foi avaliado em doentes com disfunção erétil causada por lesão da medula espinal ou outras doenças neurológicas e em indivíduos com compromisso renal ou hepático grave.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Potencial de interações farmacodinâmicas com o avanafil

##### *Nitratos*

Demonstrou-se que o avanafil aumenta o efeito hipotensor dos nitratos, em comparação com um placebo em indivíduos saudáveis. Acredita-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do avanafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico).

Por conseguinte, está contraindicada a administração do avanafil a doentes que utilizam qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo). Num doente que tomou avanafil nas últimas 12 horas, no qual a administração de nitrato é considerada clinicamente necessária numa situação potencialmente fatal, aumenta a probabilidade de uma diminuição da tensão arterial significativa e potencialmente perigosa. Mesmo nessas circunstâncias, os nitratos só devem ser administrados sob supervisão médica cuidadosa, com monitorização hemodinâmica adequada (ver secção 4.3).

#### *Medicamentos redutores da tensão arterial sistémica*

Enquanto vasodilatador, o avanafil pode reduzir a tensão arterial sistémica. Se o Spedra for utilizado em associação com outro medicamento que reduz a tensão arterial sistémica, os efeitos aditivos podem resultar em hipotensão sintomática (por exemplo, tonturas, sensação de cabeça vazia, síncope ou quase síncope). Em ensaios clínicos de fase III, não se observaram acontecimentos de «hipotensão», mas sim episódios ocasionais de «tonturas» (ver secção 4.8). Observou-se um episódio de «síncope» com placebo e outro episódio com 100 mg de avanafil nos ensaios clínicos de fase III.

Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) e os doentes com controlo autónomo da tensão arterial gravemente deficiente podem ser particularmente sensíveis às ações dos vasodilatadores, incluindo o avanafil (ver secção 4.4).

#### *Bloqueadores alfa*

As interações hemodinâmicas com a doxazosina e a tamsulosina foram estudadas em indivíduos saudáveis num ensaio cruzado de dois períodos. Nos doentes a receber tratamento estável com a doxazosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 2,5 mmHg e 6,0 mmHg, respetivamente. No total, 7/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

Nos doentes a receber tratamento estável com tamsulosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 3,6 mmHg e 3,1 mmHg, respetivamente, e 5/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições da tensão arterial relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

#### *Antihipertensores diferentes dos bloqueadores alfa*

Realizou-se um estudo clínico para avaliar o efeito do avanafil na potenciação dos efeitos de redução da tensão arterial de medicamentos antihipertensores selecionados (amlodipina e enalapril). Os resultados mostraram uma diminuição máxima média da tensão arterial em posição supina de 2/3 mmHg em comparação com o placebo com enalapril e de 1/-1 mmHg com amlodipina, quando o avanafil foi administrado de forma concomitante. Apenas com o enalapril e o avanafil se observou uma diferença estatisticamente significativa a nível da diminuição máxima da tensão arterial diastólica em posição supina relativamente ao nível inicial, a qual regressou ao nível inicial 4 horas após a dose do avanafil. Em ambas as coortes, um indivíduo apresentou uma diminuição da tensão arterial sem sintomas de hipotensão, a qual desapareceu uma hora após se ter iniciado. O avanafil não teve qualquer efeito na farmacocinética da amlodipina, mas a amlodipina aumentou a exposição máxima e total do avanafil em 28 % e 60 %, respetivamente (ver secção 4.4).

#### *Álcool*

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática. Num estudo cruzado de dose única e três vias que avaliou indivíduos saudáveis, a redução máxima média da tensão arterial diastólica foi significativamente mais elevada após a

administração do avanafil em associação com álcool do que após a administração do avanafil isoladamente (3,2 mmHg) ou de álcool isoladamente (5,0 mmHg) (ver secção 4.4).

#### *Outros tratamentos para a disfunção erétil*

A segurança e eficácia da associação de avanafil com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas (ver secção 4.4).

#### Efeitos de outras substâncias no avanafil

O avanafil é um substrato da CYP3A4 e é predominantemente metabolizado por esta enzima. Alguns estudos demonstraram que os medicamentos que inibem a CYP3A4 podem aumentar a exposição ao avanafil (ver secção 4.2).

#### *Inibidores da CYP3A4*

O cetoconazol (400 mg por dia), um inibidor seletivo e altamente potente da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a exposição (AUC) do avanafil 50 mg em dose única em 3 vezes e 14 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. O ritonavir (600 mg duas vezes por dia), um inibidor altamente potente da CYP3A4, que também inibe a CYP2C9, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 50 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 13 vezes, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. Será de esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, a administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

A eritromicina (500 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 3 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 8 horas. Será de esperar que outros inibidores moderados da CYP3A4 (por exemplo, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, nos doentes a tomar simultaneamente inibidores moderados da CYP3A4, a dose máxima recomendada do avanafil é de 100 mg, uma vez a cada 48 horas, no máximo (ver secção 4.2).

Apesar de não terem sido estudadas interações específicas, outros inibidores da CYP3A4, incluindo sumo de toranja, aumentarão provavelmente a exposição ao avanafil. Os doentes devem ser informados de que é necessário evitar a ingestão de sumo de toranja nas 24 horas que antecedem a toma do avanafil.

#### *Substrato da CYP3A4*

A amlodipina (5 mg por dia) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 28 % e 60 %, respetivamente. Estas alterações da exposição não são consideradas clinicamente significativas. Não se observou qualquer efeito de uma dose única do avanafil nos níveis plasmáticos da amlodipina.

Apesar de não se terem estudado interações específicas do avanafil com o rivaroxaban e o apixaban (ambos substratos da CYP3A4), não se prevê a ocorrência de uma interação.

#### *Indutores do citocromo P450*

Não se avaliou o potencial efeito dos indutores do CYP, sobretudo dos indutores da CYP3A4 (por exemplo, bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina), na farmacocinética e eficácia do avanafil. Não se recomenda a utilização concomitante do avanafil e de um indutor do CYP, dada a possibilidade de diminuir a eficácia do avanafil.

#### Efeitos do avanafil noutros medicamentos

##### *Inibição do citocromo P450*

Em estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos, o avanafil apresentou um potencial desprezível para interações medicamentosas com CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Além disso, os metabolitos do avanafil (M4, M16 e M27) demonstraram igualmente uma inibição mínima das CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Com base nestes dados, não se prevê que o avanafil tenha um efeito significativo noutros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Na medida em que os dados *in vitro* identificaram potenciais interações do avanafil com as CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, estudos clínicos adicionais com o omeprazol, a rosiglitazona e a desipramina não revelaram interações clinicamente relevantes com as CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

#### *Indução do citocromo P450*

A potencial indução da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 pelo avanafil foi avaliada em hepatócitos humanos primários *in vitro* e não revelou qualquer interação potencial em concentrações clinicamente relevantes.

#### *Transportadores*

Resultados *in vitro* revelaram que o avanafil tem um potencial reduzido para atuar como um substrato da glicoproteína P e como um inibidor da glicoproteína P, com a digoxina como substrato, em concentrações inferiores à concentração intestinal calculada. Desconhece-se o potencial do avanafil para interferir com o transporte de outros medicamentos mediados pela glicoproteína P.

Com base nos dados *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil poderá ser um inibidor da BCRP.

Em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil não é um inibidor das OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

Desconhece-se o impacto do avanafil noutros transportadores.

#### *Riociguat*

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito aditivo de diminuição da pressão sistémica quando os inibidores da PDE5 foram associados ao riociguat. Nos estudos clínicos, o riociguat mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável da associação na população estudada. A utilização concomitante de riociguat com inibidores da PDE5, incluindo o avanafil, é contraindicada (ver secção 4.3).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

O Spedra não é indicado para utilização em mulheres.

Não existem dados sobre a utilização do avanafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

### Amamentação

Não existem dados sobre a utilização do avanafil durante a amamentação.

### Fertilidade

Não se observou qualquer efeito na motilidade ou morfologia do esperma após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

Num ensaio clínico realizado em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, a administração oral diária de 100 mg de avanafil durante um período de 26 semanas não foi



associado com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de esperma.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Spedra tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Na medida em que foram notificadas tonturas e visão alterada em ensaios clínicos com o avanafil, os doentes devem estar cientes da forma como reagem ao Spedra antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do Spedra baseia-se em 2.566 participantes expostos ao avanafil durante o programa de desenvolvimento clínico. As reações adversas mais frequentes notificadas em estudos clínicos foram dor de cabeça, eritema, congestão nasal e sinusal e dorsalgia.

Globalmente, os acontecimentos adversos e as reações adversas nos participantes tratados com o avanafil foram mais frequentes nos que apresentavam um índice de massa corporal (IMC) < 25 (participantes com IMC normal).

No estudo clínico a longo prazo, a percentagem de doentes com reações adversas diminuiu com o aumento da duração da exposição.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela abaixo enumera as reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados por placebo de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)</b>			
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Gripe Nasofaringite
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Alergia sazonal
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Gota
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Insónia Ejaculação precoce Emoção inadequada
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Dor de cabeça	Tonturas Sonolência Dor de cabeça sinusal	Hiperatividade psicomotora
<b>Afeções oculares</b>		Visão turva	
<b>Cardiopatias</b>		Palpitações	Angina de peito Taquicardia

<b>Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)</b>			
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Vasculopatias</b>	Ruborização	Afrontamentos	Hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Congestão nasal	Congestão sinusal Dispneia de esforço	Rinorreia Congestão do trato respiratório superior Epistaxis
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dispepsia Náuseas Vômitos Desconforto estomacal	Boca seca Gastrite Dor abdominal inferior Diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Dorsalgia Contração muscular	Dores no flanco Mialgia Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Polaquiúria
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Distúrbio peniano Ereção peniana espontânea Prurido genital
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga	Astenia Dor torácica Doença tipo gripe Edema periférico
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Enzimas hepáticas aumentadas Eletrocardiograma anormal Frequência cardíaca aumentada	Tensão arterial aumentada Presença de urina no sangue Sopro cardíaco Antigénio específico da próstata aumentado Aumento de peso Bilirrubina sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada Temperatura do corpo aumentada

Descrição de reações adversas selecionadas observadas com outros inibidores da PDE5

A neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) e a perda súbita de audição foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil (ver secção 4.4).

O priapismo foi notificado num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil.

Hematúria, hematospermia e hemorragia peniana foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5.

Foi notificada a ocorrência de hipotensão pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5, e as tonturas, um sintoma habitualmente causado por tensão arterial baixa, foram notificadas em ensaios clínicos com o avanafil (ver secção 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Uma dose única de avanafil não superior a 800 mg foi administrada a participantes saudáveis e múltiplas doses diárias não superiores a 300 mg foram administradas a doentes. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, mas as taxas de incidência e a gravidade aumentaram.

Nos casos de sobredosagem, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme necessário. Não se prevê que a diálise renal acelere a depuração dado que o avanafil está altamente ligado às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Urologia; Medicamentos utilizados na disfunção erétil.  
Código ATC: G04BE10.

#### Mecanismo de ação

O avanafil é um inibidor altamente seletivo, potente e reversível da fosfodiesterase de tipo 5 específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 pelo avanafil aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso do pénis. Isto resulta num relaxamento do músculo liso e no fluxo de entrada de sangue nos tecidos penianos, produzindo, assim, uma ereção. O avanafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o avanafil é altamente seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases conhecidas (> 100 vezes no caso da PDE6; > 1000 vezes no caso da PDE4, PDE8 e PDE10; > 5000 vezes no caso da PDE2 e PDE7; > 10 000 vezes no caso da PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). O avanafil é > 100 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, situada na retina e responsável pela fototransdução. A

seletividade de cerca de 20 000 vezes mais para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima situada no coração e nos vasos sanguíneos, é importante dado que a PDE3 está envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

Num estudo de pletismografia peniana (RigiScan), avanafil 200 mg provocou ereções consideradas suficientes para penetração (60 % de rigidez por RigiScan) em alguns homens tão cedo quanto 20 minutos após a dosagem e a resposta global desses participantes ao avanafil foi estatisticamente significativa, em comparação com o placebo, no intervalo de tempo de 20 a 40 minutos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos, o avanafil foi avaliado em termos do seu efeito na capacidade dos homens com disfunção erétil (DE) para alcançarem e manterem uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. O avanafil foi avaliado em 4 ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, com grupos paralelos e controlados por placebo, com uma duração máxima de 3 meses na população geral com DE, em doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e DE e em doentes com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral. O quarto estudo investigou o início de ação de avanafil em duas doses (100 e 200 mg) em termos de proporção por indivíduo do número de tentativas sexuais que resultaram em relações sexuais completas e satisfatórias. Um total de 1774 doentes recebeu o avanafil, o qual foi tomado conforme necessário em doses de 50 mg (um estudo), 100 mg e 200 mg (quatro estudos), respetivamente. Os doentes foram instruídos a tomarem uma dose do medicamento do estudo cerca de 30 minutos antes do início da atividade sexual. No quarto estudo os doentes foram encorajados a tentar relações sexuais aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, de forma a avaliar o início do efeito erectogénico de avanafil, tomado numa base de ‘quando necessário’, em doses de 100 e 200 mg.

Além disso, foi incluído um subconjunto de doentes num estudo de extensão aberto com 493 doentes a receberem o avanafil durante, pelo menos, 6 meses e com 153 doentes durante, pelo menos, 12 meses. Os doentes receberam inicialmente o avanafil 100 mg e, em qualquer momento durante o ensaio, podiam solicitar o aumento da dose do avanafil para 200 mg ou a diminuição para 50 mg, com base na resposta individual ao tratamento.

Em todos os ensaios, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa de todas as medidas de eficácia primárias com as três doses do avanafil, em comparação com o placebo. Estas diferenças mantiveram-se com o tratamento a longo prazo (de acordo com estudos na população geral com DE, em diabéticos com DE e em homens com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral e no ensaio de extensão aberto).

Na população geral com DE, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 47 %, 58 % e 59 % para os grupos de avanafil 50 mg, 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 28 % para o placebo.

Nos homens com diabetes mellitus quer tipo 1 quer tipo 2, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 34 % e 40 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 21 % para o placebo.

Nos homens com DE na sequência de prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 23 % e 26 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 9 % para o placebo.

No estudo do tempo para o início de ação, o avanafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na variável de eficácia primária (proporção média por indivíduo de respostas bem-sucedidas por tempo após a administração da dose, para o *Sexual Encounter Profile 3 - SEP3*) em comparação com o placebo, resultando em relações sexuais bem-sucedidas em 24,71% das tentativas para a dose de 100 mg e 28,18% para a dose de 200 mg em aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, em comparação com 13,78% para o placebo.

Em todos os ensaios essenciais do avanafil, a percentagem de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas foi significativamente mais alta para todas as doses do avanafil, em comparação com o placebo, relativamente às tentativas em todos os intervalos de tempo pós-dosagem que foram avaliadas.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Spedra em todos os subgrupos da população pediátrica na disfunção erétil (ver secção 4.2 para obter informações sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O **avanafil** é rapidamente absorvido após a administração oral, com um  $T_{max}$  mediano de 30 a 45 minutos. A sua farmacocinética é proporcional à dose ao longo do intervalo posológico recomendado. É eliminado de forma predominante pelo metabolismo hepático (essencialmente CYP3A4). A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol e ritonavir) está associada a uma exposição acrescida ao **avanafil** no plasma (ver secção 4.5). O **avanafil** tem uma semivida terminal de cerca de 6 a 17 horas.

#### Absorção

O avanafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas no espaço de 0,5 a 0,75 horas após a dosagem oral em jejum. Quando o avanafil é tomado com uma refeição rica em gordura, a taxa de absorção diminui, com um atraso médio do  $T_{max}$  de 1,25 horas e uma redução média da  $C_{max}$  de 39 % (200 mg). Não se observou qualquer efeito na extensão da exposição (AUC). As pequenas alterações na  $C_{max}$  do avanafil são consideradas como tendo uma significância clínica mínima.

#### Distribuição

O avanafil está ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 99 %. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais da substância ativa, da idade e da função renal e hepática. Constatou-se que o avanafil não se acumula no plasma quando administrado na dose de 200 mg, duas vezes por dia, ao longo de 7 dias. Com base em medições do avanafil no sêmen de voluntários saudáveis 45 a 90 minutos após a dosagem, menos de 0,0002 % da dose administrada poderá aparecer no sêmen dos doentes.

#### Biotransformação

O avanafil é eliminado de forma predominante pelas isoenzimas microssómicas hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). As concentrações plasmáticas dos principais metabolitos circulantes, M4 e M16, são de cerca de 23 % e 29 % das do composto principal, respetivamente. O metabolito M4 apresenta um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do avanafil e uma potência inibitória *in vitro* para a PDE5 de 18 % em relação à do avanafil. Por conseguinte, o M4 representa cerca de 4 % da atividade farmacológica total. O metabolito M16 mostrou-se inativo no que respeita à PDE5.

#### Eliminação

O avanafil é extensamente metabolizado nos seres humanos. Após a administração oral, o avanafil é excretado como metabolitos de forma predominante nas fezes (cerca de 63 % da dose oral administrada) e, em menor extensão, na urina (cerca de 21 % da dose oral administrada).

## Outras populações especiais

### *Idosos*

Os doentes mais velhos (com 65 anos ou mais) apresentaram uma exposição comparável à observada nos doentes mais novos (18 a 45 anos). Contudo, os dados relativos a indivíduos com idade superior a 70 anos são limitados.

### *Homens com compromisso renal*

Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) e moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min), a farmacocinética de uma dose única de 200 mg do avanafil não foi alterada. Não existem dados disponíveis para os indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal sob hemodiálise.

### *Homens com compromisso hepático*

Os indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) tiveram uma exposição comparável à dos indivíduos com função hepática normal quando se administrou uma dose única de 200 mg de avanafil.

A exposição 4 horas após a dose foi mais baixa nos indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), em comparação com indivíduos com função hepática normal, após 200 mg de avanafil. A concentração e exposição máximas foram semelhantes às observadas depois de os indivíduos com função hepática normal receberem uma dose eficaz de avanafil 100 mg.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Num ensaio de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce no rato, ocorreu uma diminuição da fertilidade e da motilidade espermática, ciclos estrais alterados e uma percentagem aumentada de esperma anómalo com 1000 mg/kg/dia, uma dose que também causou toxicidade parentérica nos machos e fêmeas tratados. Não se observaram efeitos nos parâmetros da fertilidade ou esperma em doses até 300 mg/kg/dia (em ratos macho, 9 vezes a exposição humana com base na AUC não ligada numa dose de 200 mg). Não se obtiveram achados testiculares relacionados com o tratamento em ratinhos ou ratos tratados com doses até 600 ou 1000 mg/kg/dia durante 2 anos e não se observaram achados testiculares em cães tratados com o avanafil durante 9 meses em exposições 110 vezes a exposição humana correspondente à dose máxima recomendada em humanos (MRHD).

Em ratos gestantes, não se observaram evidências de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 300 mg/kg/dia (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg}/\text{m}^2$  num indivíduo de 60 kg). Numa dose tóxica a nível materno de 1000 mg/kg/dia (cerca de 49 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), ocorreu uma diminuição do peso corporal fetal sem sinais de teratogenicidade. Em coelhos gestantes, não se observou teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 240 mg/kg/dia (cerca de 23 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No estudo com coelhos, observou-se toxicidade materna com 240 mg/kg/dia.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal no rato, as crias apresentaram reduções persistentes do peso corporal com doses de 300 mg/kg/dia e superiores (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) e um atraso do desenvolvimento sexual com 600 mg/kg/dia (cerca de 29 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Ácido fumárico  
Hidroxipropilcelulose  
Hidroxipropilcelulose ,baixa substituição  
Carbonato de cálcio  
Estearato de magnésio  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters descartáveisdescartáveis para dose unitária de PVC/PCTFE/alumínio em embalagens de 4x1, 8x1 e 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/841/001-003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de Junho de 2013

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>



## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 100 mg comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 100 mg de avanafil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

Comprimidos ovais em tom amarelo pálido, com «100» gravado num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

Para que o Spedra seja eficaz, é necessária estimulação sexual.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Utilização em homens adultos*

A dose recomendada é de 100 mg, tomada conforme necessário, cerca de 15 a 30 minutos antes da atividade sexual (ver secção 5.1). Com base na eficácia e tolerabilidade individuais, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 200 mg ou diminuída até 50 mg. A frequência máxima de administração recomendada é uma vez por dia. É necessária estimulação sexual para se obter uma resposta ao tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos. Os dados existentes relativos a doentes idosos com idade igual ou superior a 70 anos são limitados.

##### *Homens com compromisso renal*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min). O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2). Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min e  $< 80$  ml/min) que estavam incluídos em estudos de fase 3 apresentaram uma redução da eficácia em comparação com os indivíduos com função renal normal.

#### *Homens com compromisso hepático*

O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A ou B de Child-Pugh) devem iniciar o tratamento com a dose mínima eficaz e ajustar a posologia com base na tolerância.

#### *Utilização em homens com diabetes*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes diabéticos.

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante do Spedra na população pediátrica na indicação de disfunção erétil.

#### Utilização em doentes que utilizam outros medicamentos

##### *Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4*

É contraindicado o uso concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Nos doentes a receberem tratamento concomitante com inibidores moderados da CYP3A4 (incluindo eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo), a dose máxima recomendada de avanafil não deve exceder 100 mg, com um intervalo de pelo menos 48 horas entre as doses (ver secção 4.5).

##### Modo de administração

Para via oral. Se o Spedra for tomado com alimentos, o início da atividade pode sofrer um atraso em comparação com a toma em jejum (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes que estão a utilizar qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo) (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5), incluindo o avanafil, com estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguat, é contraindicada pois pode potencialmente levar a hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Os médicos devem ter em conta o potencial risco cardíaco da atividade sexual nos doentes com doenças cardiovasculares preexistentes antes da prescrição do Spedra.

A utilização do avanafil está contraindicada nos seguintes casos:

- Doentes que sofreram um enfarte do miocárdio, AVC ou arritmia potencialmente fatal nos últimos seis meses;
- Doentes com hipotensão de repouso (tensão arterial < 90/50 mmHg) ou hipertensão (tensão arterial > 170/100 mmHg);
- Doentes com angina de peito instável, angina de peito durante as relações sexuais ou insuficiência cardíaca congestiva definida pela *New York Heart Association* como pertencendo à Classe 2 ou superior.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente de esse episódio estar ou não relacionado com a exposição prévia a inibidores da PDE5 (ver secção 4.4).

Doentes com perturbações degenerativas hereditárias da retina conhecidas.

Doentes que utilizam inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, é necessário obter a história clínica e realizar um exame físico para diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

##### Estado cardiovascular

Antes do início de qualquer tratamento da disfunção erétil, os médicos devem ter em conta o estado cardiovascular dos doentes, dado que existe um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual (ver secção 4.3). O avanafil tem propriedades vasodilatadoras, o que resulta em diminuições ligeiras e temporárias da tensão arterial (ver secção 4.5), e, como tal, potencia o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3). Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) podem ser sensíveis à ação dos vasodilatadores, incluindo os inibidores da PDE5.

##### Priapismo

Os doentes com ereções que durem 4 horas ou mais (priapismo) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado de imediato, poderão ocorrer lesões no tecido peniano e perda permanente de potência. O avanafil deve ser utilizado com precaução nos doentes com deformação anatómica do pénis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou nos doentes com patologias que podem causar predisposição para o priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

##### Problemas visuais

Têm sido comunicados defeitos visuais e casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a ingestão de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser aconselhado a suspender a toma do Spedra e a consultar imediatamente um médico se sentir efeitos visuais súbitos (ver secção 4.3).

##### Efeito nas hemorragias

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que os inibidores da PDE5 não têm qualquer efeito na agregação plaquetária por si só, mas que, em doses supraterapêuticas, potenciam o efeito antiagregante do doador de óxido nítrico nitroprussiato de sódio. Nos seres humanos, os inibidores da PDE5 não parecem afetar o tempo de hemorragia em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico.

Não existem informações de segurança relativas à administração do avanafil a doentes com coagulopatias ou ulceração péptica ativa. Por conseguinte, o avanafil apenas deve ser administrado a tais doentes após uma cuidadosa avaliação benefício-risco.

##### Diminuição da audição ou perda de audição súbita

Os doentes devem ser informados da necessidade de suspenderem a toma de inibidores da PDE5, incluindo avanafil, e de consultarem imediatamente um médico se sentirem uma diminuição da audição ou uma perda de audição súbita. Estes acontecimentos, que se podem fazer acompanhar por zumbidos e tonturas, foram notificados em associação temporal com a ingestão de inibidores da PDE5. Não é possível determinar se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com a utilização de inibidores da PDE5 ou com outros fatores.

#### Utilização concomitante de bloqueadores alfa

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de avanafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes devido a efeitos vasodilatadores aditivos (ver secção 4.5). É necessário ter em conta os seguintes pontos:

- Os doentes que estiverem a receber terapêutica com bloqueadores alfa devem estar estabilizados antes do início da toma do Spedra. Os doentes que apresentam instabilidade hemodinâmica quando recebem terapêutica com bloqueadores alfa em monoterapia apresentam um risco acrescido de hipotensão sintomática com a utilização concomitante de avanafil.
- Nos doentes que estão a receber terapêutica com bloqueadores alfa e estão estabilizados, o avanafil deve ser iniciado na dose mais baixa de 50 mg.
- Nos doentes que já estão a tomar uma dose otimizada do Spedra, a terapêutica com bloqueadores alfa deve ser iniciada na dose mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição adicional da tensão arterial durante a toma do avanafil.
- A segurança do uso concomitante de avanafil e bloqueadores alfa pode ser afetada por outras variáveis, incluindo depleção do volume intravascular e outros medicamentos antihipertensores.

#### Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4

A administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

#### Utilização concomitante de outros tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia da associação de Spedra com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados de que não podem tomar o Spedra em associação com esses medicamentos.

#### Utilização concomitante de álcool

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática (ver secção 4.5). Os doentes devem ser informados de que a utilização concomitante de avanafil e de álcool pode aumentar a probabilidade de hipotensão, tonturas ou síncope. Os médicos devem também informar os doentes sobre o que devem fazer na eventualidade de sintomas de hipotensão postural.

#### Populações não estudadas

O avanafil não foi avaliado em doentes com disfunção erétil causada por lesão da medula espinal ou outras doenças neurológicas e em indivíduos com compromisso renal ou hepático grave.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Potencial de interações farmacodinâmicas com o avanafil

##### *Nitratos*

Demonstrou-se que o avanafil aumenta o efeito hipotensor dos nitratos, em comparação com um placebo em indivíduos saudáveis. Acredita-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do avanafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico).

Por conseguinte, está contraindicada a administração do avanafil a doentes que utilizam qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo). Num doente que tomou avanafil nas últimas 12 horas, no qual a administração de nitrato é considerada clinicamente necessária numa situação potencialmente fatal, aumenta a probabilidade de uma diminuição da tensão arterial significativa e potencialmente perigosa. Mesmo nessas circunstâncias, os nitratos só devem ser administrados sob supervisão médica cuidadosa, com monitorização hemodinâmica adequada (ver secção 4.3).

#### *Medicamentos redutores da tensão arterial sistémica*

Enquanto vasodilatador, o avanafil pode reduzir a tensão arterial sistémica. Se o Spedra for utilizado em associação com outro medicamento que reduz a tensão arterial sistémica, os efeitos aditivos podem resultar em hipotensão sintomática (por exemplo, tonturas, sensação de cabeça vazia, síncope ou quase síncope). Em ensaios clínicos de fase III, não se observaram acontecimentos de «hipotensão», mas sim episódios ocasionais de «tonturas» (ver secção 4.8). Observou-se um episódio de «síncope» com placebo e outro episódio com 100 mg de avanafil nos ensaios clínicos de fase III.

Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) e os doentes com controlo autónomo da tensão arterial gravemente deficiente podem ser particularmente sensíveis às ações dos vasodilatadores, incluindo o avanafil (ver secção 4.4).

#### *Bloqueadores alfa*

As interações hemodinâmicas com a doxazosina e a tamsulosina foram estudadas em indivíduos saudáveis num ensaio cruzado de dois períodos. Nos doentes a receber tratamento estável com a doxazosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 2,5 mmHg e 6,0 mmHg, respetivamente. No total, 7/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

Nos doentes a receber tratamento estável com tamsulosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 3,6 mmHg e 3,1 mmHg, respetivamente, e 5/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições da tensão arterial relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

#### *Antihipertensores diferentes dos bloqueadores alfa*

Realizou-se um estudo clínico para avaliar o efeito do avanafil na potenciação dos efeitos de redução da tensão arterial de medicamentos antihipertensores selecionados (amlodipina e enalapril). Os resultados mostraram uma diminuição máxima média da tensão arterial em posição supina de 2/3 mmHg em comparação com o placebo com enalapril e de 1/-1 mmHg com amlodipina, quando o avanafil foi administrado de forma concomitante. Apenas com o enalapril e o avanafil se observou uma diferença estatisticamente significativa a nível da diminuição máxima da tensão arterial diastólica em posição supina relativamente ao nível inicial, a qual regressou ao nível inicial 4 horas após a dose do avanafil. Em ambas as coortes, um indivíduo apresentou uma diminuição da tensão arterial sem sintomas de hipotensão, a qual desapareceu uma hora após se ter iniciado. O avanafil não teve qualquer efeito na farmacocinética da amlodipina, mas a amlodipina aumentou a exposição máxima e total do avanafil em 28 % e 60 %, respetivamente (ver secção 4.4).

#### *Álcool*

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática. Num estudo cruzado de dose única e três vias que avaliou indivíduos saudáveis, a redução máxima média da tensão arterial diastólica foi significativamente mais elevada após a

administração do avanafil em associação com álcool do que após a administração do avanafil isoladamente (3,2 mmHg) ou de álcool isoladamente (5,0 mmHg) (ver secção 4.4).

#### *Outros tratamentos para a disfunção erétil*

A segurança e eficácia da associação de avanafil com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas (ver secção 4.4).

#### Efeitos de outras substâncias no avanafil

O avanafil é um substrato da CYP3A4 e é predominantemente metabolizado por esta enzima. Alguns estudos demonstraram que os medicamentos que inibem a CYP3A4 podem aumentar a exposição ao avanafil (ver secção 4.2).

#### *Inibidores da CYP3A4*

O cetoconazol (400 mg por dia), um inibidor seletivo e altamente potente da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a exposição (AUC) do avanafil 50 mg em dose única em 3 vezes e 14 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. O ritonavir (600 mg duas vezes por dia), um inibidor altamente potente da CYP3A4, que também inibe a CYP2C9, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 50 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 13 vezes, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. Será de esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, a administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

A eritromicina (500 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 3 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 8 horas. Será de esperar que outros inibidores moderados da CYP3A4 (por exemplo, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, nos doentes a tomar simultaneamente inibidores moderados da CYP3A4, a dose máxima recomendada do avanafil é de 100 mg, uma vez a cada 48 horas, no máximo (ver secção 4.2).

Apesar de não terem sido estudadas interações específicas, outros inibidores da CYP3A4, incluindo sumo de toranja, aumentarão provavelmente a exposição ao avanafil. Os doentes devem ser informados de que é necessário evitar a ingestão de sumo de toranja nas 24 horas que antecedem a toma do avanafil.

#### *Substrato da CYP3A4*

A amlodipina (5 mg por dia) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 28 % e 60 %, respetivamente. Estas alterações da exposição não são consideradas clinicamente significativas. Não se observou qualquer efeito de uma dose única do avanafil nos níveis plasmáticos da amlodipina.

Apesar de não se terem estudado interações específicas do avanafil com o rivaroxaban e o apixaban (ambos substratos da CYP3A4), não se prevê a ocorrência de uma interação.

#### *Indutores do citocromo P450*

Não se avaliou o potencial efeito dos indutores do CYP, sobretudo dos indutores da CYP3A4 (por exemplo, bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina), na farmacocinética e eficácia do avanafil. Não se recomenda a utilização concomitante do avanafil e de um indutor do CYP, dada a possibilidade de diminuir a eficácia do avanafil.

#### Efeitos do avanafil noutros medicamentos

##### *Inibição do citocromo P450*

Em estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos, o avanafil apresentou um potencial desprezível para interações medicamentosas com CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Além disso, os metabolitos do avanafil (M4, M16 e M27) demonstraram igualmente uma inibição mínima das CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Com base nestes dados, não se prevê que o avanafil tenha um efeito significativo noutros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Na medida em que os dados *in vitro* identificaram potenciais interações do avanafil com as CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, estudos clínicos adicionais com o omeprazol, a rosiglitazona e a desipramina não revelaram interações clinicamente relevantes com as CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

#### *Indução do citocromo P450*

A potencial indução da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 pelo avanafil foi avaliada em hepatócitos humanos primários *in vitro* e não revelou qualquer interação potencial em concentrações clinicamente relevantes.

#### *Transportadores*

Resultados *in vitro* revelaram que o avanafil tem um potencial reduzido para atuar como um substrato da glicoproteína P e como um inibidor da glicoproteína P, com a digoxina como substrato, em concentrações inferiores à concentração intestinal calculada. Desconhece-se o potencial do avanafil para interferir com o transporte de outros medicamentos mediados pela glicoproteína P.

Com base nos dados *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil poderá ser um inibidor da BCRP.

Em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil não é um inibidor das OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

Desconhece-se o impacto do avanafil noutros transportadores.

#### *Riociguat*

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito aditivo de diminuição da pressão sistémica quando os inibidores da PDE5 foram associados ao riociguat. Nos estudos clínicos, o riociguat mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável da associação na população estudada. A utilização concomitante de riociguat com inibidores da PDE5, incluindo o avanafil, é contraindicada (ver secção 4.3).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

O Spedra não é indicado para utilização em mulheres.

Não existem dados sobre a utilização do avanafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

### Amamentação

Não existem dados sobre a utilização do avanafil durante a amamentação.

### Fertilidade

Não se observou qualquer efeito na motilidade ou morfologia do esperma após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

Num ensaio clínico realizado em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, a administração oral diária de 100 mg de avanafil durante um período de 26 semanas não foi

associado com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de esperma.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Spedra tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Na medida em que foram notificadas tonturas e visão alterada em ensaios clínicos com o avanafil, os doentes devem estar cientes da forma como reagem ao Spedra antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do Spedra baseia-se em 2.566 participantes expostos ao avanafil durante o programa de desenvolvimento clínico. As reações adversas mais frequentes notificadas em estudos clínicos foram dor de cabeça, eritema, congestão nasal e sinusal e dorsalgia.

Globalmente, os acontecimentos adversos e as reações adversas nos participantes tratados com o avanafil foram mais frequentes nos que apresentavam um índice de massa corporal (IMC) < 25 (participantes com IMC normal).

No estudo clínico a longo prazo, a percentagem de doentes com reações adversas diminuiu com o aumento da duração da exposição.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela abaixo enumera as reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados por placebo de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

<b>Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)</b>			
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Infeções e infestações</b>			Gripe Nasofaringite
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Alergia sazonal
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Gota
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			Insónia Ejaculação precoce Emoção inadequada
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Dor de cabeça	Tonturas Sonolência Dor de cabeça sinusal	Hiperatividade psicomotora
<b>Afeções oculares</b>		Visão turva	
<b>Cardiopatias</b>		Palpitações	Angina de peito Taquicardia



<b>Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)</b>			
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Vasculopatias</b>	Ruborização	Afrontamentos	Hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Congestão nasal	Congestão sinusal Dispneia de esforço	Rinorreia Congestão do trato respiratório superior Epistaxis
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dispepsia Náuseas Vômitos Desconforto estomacal	Boca seca Gastrite Dor abdominal inferior Diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Dorsalgia Contração muscular	Dores no flanco Mialgia Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Polaquiúria
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Distúrbio peniano Ereção peniana espontânea Prurido genital
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga	Astenia Dor torácica Doença tipo gripe Edema periférico
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Enzimas hepáticas aumentadas Eletrocardiograma anormal Frequência cardíaca aumentada	Tensão arterial aumentada Presença de urina no sangue Sopro cardíaco Antigénio específico da próstata aumentado Aumento de peso Bilirrubina sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada Temperatura do corpo aumentada

Descrição de reações adversas selecionadas observadas com outros inibidores da PDE5

A neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) e a perda súbita de audição foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil (ver secção 4.4).

O priapismo foi notificado num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil.

Hematúria, hematospermia e hemorragia peniana foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5.

Foi notificada a ocorrência de hipotensão pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5, e as tonturas, um sintoma habitualmente causado por tensão arterial baixa, foram notificadas em ensaios clínicos com o avanafil (ver secção 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Uma dose única de avanafil não superior a 800 mg foi administrada a participantes saudáveis e múltiplas doses diárias não superiores a 300 mg foram administradas a doentes. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, mas as taxas de incidência e a gravidade aumentaram.

Nos casos de sobredosagem, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme necessário. Não se prevê que a diálise renal acelere a depuração dado que o avanafil está altamente ligado às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Urologia; Medicamentos utilizados na disfunção erétil.  
Código ATC: G04BE10.

#### Mecanismo de ação

O avanafil é um inibidor altamente seletivo, potente e reversível da fosfodiesterase de tipo 5 específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 pelo avanafil aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso do pénis. Isto resulta num relaxamento do músculo liso e no fluxo de entrada de sangue nos tecidos penianos, produzindo, assim, uma ereção. O avanafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o avanafil é altamente seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases conhecidas (> 100 vezes no caso da PDE6; > 1000 vezes no caso da PDE4, PDE8 e PDE10; > 5000 vezes no caso da PDE2 e PDE7; > 10 000 vezes no caso da PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). O avanafil é > 100 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, situada na retina e responsável pela fototransdução. A

seletividade de cerca de 20 000 vezes mais para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima situada no coração e nos vasos sanguíneos, é importante dado que a PDE3 está envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

Num estudo de pletismografia peniana (RigiScan), avanafil 200 mg provocou ereções consideradas suficientes para penetração (60 % de rigidez por RigiScan) em alguns homens tão cedo quanto 20 minutos após a dosagem e a resposta global desses participantes ao avanafil foi estatisticamente significativa, em comparação com o placebo, no intervalo de tempo de 20 a 40 minutos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos, o avanafil foi avaliado em termos do seu efeito na capacidade dos homens com disfunção erétil (DE) para alcançarem e manterem uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. O avanafil foi avaliado em 4 ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, com grupos paralelos e controlados por placebo, com uma duração máxima de 3 meses na população geral com DE, em doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e DE e em doentes com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral. O quarto estudo investigou o início de ação de avanafil em duas doses (100 e 200 mg) em termos de proporção por indivíduo do número de tentativas sexuais que resultaram em relações sexuais completas e satisfatórias. Um total de 1774 doentes recebeu o avanafil, o qual foi tomado conforme necessário em doses de 50 mg (um estudo), 100 mg e 200 mg (quatro estudos), respetivamente. Os doentes foram instruídos a tomarem uma dose do medicamento do estudo cerca de 30 minutos antes do início da atividade sexual. No quarto estudo os doentes foram encorajados a tentar relações sexuais aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, de forma a avaliar o início do efeito erectogénico de avanafil, tomado numa base de ‘quando necessário’, em doses de 100 e 200 mg.

Além disso, foi incluído um subconjunto de doentes num estudo de extensão aberto com 493 doentes a receberem o avanafil durante, pelo menos, 6 meses e com 153 doentes durante, pelo menos, 12 meses. Os doentes receberam inicialmente o avanafil 100 mg e, em qualquer momento durante o ensaio, podiam solicitar o aumento da dose do avanafil para 200 mg ou a diminuição para 50 mg, com base na resposta individual ao tratamento.

Em todos os ensaios, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa de todas as medidas de eficácia primárias com as três doses do avanafil, em comparação com o placebo. Estas diferenças mantiveram-se com o tratamento a longo prazo (de acordo com estudos na população geral com DE, em diabéticos com DE e em homens com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral e no ensaio de extensão aberto).

Na população geral com DE, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 47 %, 58 % e 59 % para os grupos de avanafil 50 mg, 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 28 % para o placebo.

Nos homens com diabetes mellitus quer tipo 1 quer tipo 2, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 34 % e 40 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 21 % para o placebo.

Nos homens com DE na sequência de prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 23 % e 26 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 9 % para o placebo.

No estudo do tempo para o início de ação, o avanafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na variável de eficácia primária (proporção média por indivíduo de respostas bem-sucedidas por tempo após a administração da dose, para o *Sexual Encounter Profile 3 - SEP3*) em comparação com o placebo, resultando em relações sexuais bem-sucedidas em 24,71% das tentativas para a dose de 100 mg e 28,18% para a dose de 200 mg em aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, em comparação com 13,78% para o placebo.

Em todos os ensaios essenciais do avanafil, a percentagem de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas foi significativamente mais alta para todas as doses do avanafil, em comparação com o placebo, relativamente às tentativas em todos os intervalos de tempo pós-dosagem que foram avaliadas.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Spedra em todos os subgrupos da população pediátrica na disfunção erétil (ver secção 4.2 para obter informações sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O **avanafil** é rapidamente absorvido após a administração oral, com um  $T_{max}$  mediano de 30 a 45 minutos. A sua farmacocinética é proporcional à dose ao longo do intervalo posológico recomendado. É eliminado de forma predominante pelo metabolismo hepático (essencialmente CYP3A4). A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol e ritonavir) está associada a uma exposição acrescida ao **avanafil** no plasma (ver secção 4.5). O **avanafil** tem uma semivida terminal de cerca de 6 a 17 horas.

#### Absorção

O avanafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas no espaço de 0,5 a 0,75 horas após a dosagem oral em jejum. Quando o avanafil é tomado com uma refeição rica em gordura, a taxa de absorção diminui, com um atraso médio do  $T_{max}$  de 1,25 horas e uma redução média da  $C_{max}$  de 39 % (200 mg). Não se observou qualquer efeito na extensão da exposição (AUC). As pequenas alterações na  $C_{max}$  do avanafil são consideradas como tendo uma significância clínica mínima.

#### Distribuição

O avanafil está ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 99 %. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais da substância ativa, da idade e da função renal e hepática. Constatou-se que o avanafil não se acumula no plasma quando administrado na dose de 200 mg, duas vezes por dia, ao longo de 7 dias. Com base em medições do avanafil no sêmen de voluntários saudáveis 45 a 90 minutos após a dosagem, menos de 0,0002 % da dose administrada poderá aparecer no sêmen dos doentes.

#### Biotransformação

O avanafil é eliminado de forma predominante pelas isoenzimas microssómicas hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). As concentrações plasmáticas dos principais metabolitos circulantes, M4 e M16, são de cerca de 23 % e 29 % das do composto principal, respetivamente. O metabolito M4 apresenta um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do avanafil e uma potência inibitória *in vitro* para a PDE5 de 18 % em relação à do avanafil. Por conseguinte, o M4 representa cerca de 4 % da atividade farmacológica total. O metabolito M16 mostrou-se inativo no que respeita à PDE5.

#### Eliminação

O avanafil é extensamente metabolizado nos seres humanos. Após a administração oral, o avanafil é excretado como metabolitos de forma predominante nas fezes (cerca de 63 % da dose oral administrada) e, em menor extensão, na urina (cerca de 21 % da dose oral administrada).

## Outras populações especiais

### *Idosos*

Os doentes mais velhos (com 65 anos ou mais) apresentaram uma exposição comparável à observada nos doentes mais novos (18 a 45 anos). Contudo, os dados relativos a indivíduos com idade superior a 70 anos são limitados.

### *Homens com compromisso renal*

Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) e moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min), a farmacocinética de uma dose única de 200 mg do avanafil não foi alterada. Não existem dados disponíveis para os indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal sob hemodiálise.

### *Homens com compromisso hepático*

Os indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) tiveram uma exposição comparável à dos indivíduos com função hepática normal quando se administrou uma dose única de 200 mg de avanafil.

A exposição 4 horas após a dose foi mais baixa nos indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), em comparação com indivíduos com função hepática normal, após 200 mg de avanafil. A concentração e exposição máximas foram semelhantes às observadas depois de os indivíduos com função hepática normal receberem uma dose eficaz de avanafil 100 mg.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Num ensaio de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce no rato, ocorreu uma diminuição da fertilidade e da motilidade espermática, ciclos estrais alterados e uma percentagem aumentada de esperma anómalo com 1000 mg/kg/dia, uma dose que também causou toxicidade parentérica nos machos e fêmeas tratados. Não se observaram efeitos nos parâmetros da fertilidade ou esperma em doses até 300 mg/kg/dia (em ratos macho, 9 vezes a exposição humana com base na AUC não ligada numa dose de 200 mg). Não se obtiveram achados testiculares relacionados com o tratamento em ratinhos ou ratos tratados com doses até 600 ou 1000 mg/kg/dia durante 2 anos e não se observaram achados testiculares em cães tratados com o avanafil durante 9 meses em exposições 110 vezes a exposição humana correspondente à dose máxima recomendada em humanos (MRHD).

Em ratos gestantes, não se observaram evidências de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 300 mg/kg/dia (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$  num indivíduo de 60 kg). Numa dose tóxica a nível materno de 1000 mg/kg/dia (cerca de 49 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ), ocorreu uma diminuição do peso corporal fetal sem sinais de teratogenicidade. Em coelhos gestantes, não se observou teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 240 mg/kg/dia (cerca de 23 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ). No estudo com coelhos, observou-se toxicidade materna com 240 mg/kg/dia.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal no rato, as crias apresentaram reduções persistentes do peso corporal com doses de 300 mg/kg/dia e superiores (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ) e um atraso do desenvolvimento sexual com 600 mg/kg/dia (cerca de 29 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Ácido fumárico  
Hidroxipropilcelulose  
Hidroxipropilcelulose, baixa substituição  
Carbonato de cálcio  
Estearato de magnésio  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters descartáveisdescartáveis para dose unitária de PVC/PCTFE/alumínio em embalagens de 2x1, 4x1, 8x1 e 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/841/004-007

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de Junho de 2013

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 200 mg comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 200 mg de avanafil.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido.

Comprimidos ovais em tom amarelo pálido, com «200» gravado num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento da disfunção erétil em homens adultos.

Para que o Spedra seja eficaz, é necessária estimulação sexual.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

##### *Utilização em homens adultos*

A dose recomendada é de 100 mg, tomada conforme necessário, cerca de 15 a 30 minutos antes da atividade sexual (ver secção 5.1). Com base na eficácia e tolerabilidade individuais, a dose pode ser aumentada até uma dose máxima de 200 mg ou diminuída até 50 mg. A frequência máxima de administração recomendada é uma vez por dia. É necessária estimulação sexual para se obter uma resposta ao tratamento.

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos de idade)*

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos. Os dados existentes relativos a doentes idosos com idade igual ou superior a 70 anos são limitados.

##### *Homens com compromisso renal*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min). O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina  $< 30$  ml/min) (ver secções 4.3 e 5.2). Os doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  ml/min e  $< 80$  ml/min) que estavam incluídos em estudos de fase 3 apresentaram uma redução da eficácia em comparação com os indivíduos com função renal normal.



#### *Homens com compromisso hepático*

O uso do Spedra está contraindicado nos doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh). Os doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (classe A ou B de Child-Pugh) devem iniciar o tratamento com a dose mínima eficaz e ajustar a posologia com base na tolerância.

#### *Utilização em homens com diabetes*

Não são necessários ajustes de dose nos doentes diabéticos.

#### *População pediátrica*

Não existe utilização relevante do Spedra na população pediátrica na indicação de disfunção erétil.

#### Utilização em doentes que utilizam outros medicamentos

##### *Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4*

É contraindicado o uso concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.3, 4.4 e 4.5).

Nos doentes a receberem tratamento concomitante com inibidores moderados da CYP3A4 (incluindo eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo), a dose máxima recomendada de avanafil não deve exceder 100 mg, com um intervalo de pelo menos 48 horas entre as doses (ver secção 4.5).

##### Modo de administração

Para via oral. Se o Spedra for tomado com alimentos, o início da atividade pode sofrer um atraso em comparação com a toma em jejum (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes que estão a utilizar qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo) (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5), incluindo o avanafil, com estimuladores da guanilato ciclase, como o riociguat, é contraindicada pois pode potencialmente levar a hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Os médicos devem ter em conta o potencial risco cardíaco da atividade sexual nos doentes com doenças cardiovasculares preexistentes antes da prescrição do Spedra.

A utilização do avanafil está contraindicada nos seguintes casos:

- Doentes que sofreram um enfarte do miocárdio, AVC ou arritmia potencialmente fatal nos últimos seis meses;
- Doentes com hipotensão de repouso (tensão arterial < 90/50 mmHg) ou hipertensão (tensão arterial > 170/100 mmHg);
- Doentes com angina de peito instável, angina de peito durante as relações sexuais ou insuficiência cardíaca congestiva definida pela *New York Heart Association* como pertencendo à Classe 2 ou superior.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C).

Doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION), independentemente de esse episódio estar ou não relacionado com a exposição prévia a inibidores da PDE5 (ver secção 4.4).

Doentes com perturbações degenerativas hereditárias da retina conhecidas.

Doentes que utilizam inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Antes de se considerar o tratamento farmacológico, é necessário obter a história clínica e realizar um exame físico para diagnosticar a disfunção erétil e determinar as potenciais causas subjacentes.

##### Estado cardiovascular

Antes do início de qualquer tratamento da disfunção erétil, os médicos devem ter em conta o estado cardiovascular dos doentes, dado que existe um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual (ver secção 4.3). O avanafil tem propriedades vasodilatadoras, o que resulta em diminuições ligeiras e temporárias da tensão arterial (ver secção 4.5), e, como tal, potencia o efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 4.3). Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) podem ser sensíveis à ação dos vasodilatadores, incluindo os inibidores da PDE5.

##### Priapismo

Os doentes com ereções que durem 4 horas ou mais (priapismo) devem ser instruídos a procurar assistência médica imediata. Se o priapismo não for tratado de imediato, poderão ocorrer lesões no tecido peniano e perda permanente de potência. O avanafil deve ser utilizado com precaução nos doentes com deformação anatômica do pénis (como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou nos doentes com patologias que podem causar predisposição para o priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

##### Problemas visuais

Têm sido comunicados defeitos visuais e casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) relacionados com a ingestão de outros inibidores da PDE5. O doente deve ser aconselhado a suspender a toma do Spedra e a consultar imediatamente um médico se sentir efeitos visuais súbitos (ver secção 4.3).

##### Efeito nas hemorragias

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que os inibidores da PDE5 não têm qualquer efeito na agregação plaquetária por si só, mas que, em doses supraterapêuticas, potenciam o efeito antiagregante do doador de óxido nítrico nitroprussiato de sódio. Nos seres humanos, os inibidores da PDE5 não parecem afetar o tempo de hemorragia em monoterapia ou em associação com o ácido acetilsalicílico.

Não existem informações de segurança relativas à administração do avanafil a doentes com coagulopatias ou ulceração péptica ativa. Por conseguinte, o avanafil apenas deve ser administrado a tais doentes após uma cuidadosa avaliação benefício-risco.

##### Diminuição da audição ou perda de audição súbita

Os doentes devem ser informados da necessidade de suspenderem a toma de inibidores da PDE5, incluindo avanafil, e de consultarem imediatamente um médico se sentirem uma diminuição da audição ou uma perda de audição súbita. Estes acontecimentos, que se podem fazer acompanhar por zumbidos e tonturas, foram notificados em associação temporal com a ingestão de inibidores da PDE5. Não é possível determinar se estes acontecimentos estão diretamente relacionados com a utilização de inibidores da PDE5 ou com outros fatores.

#### Utilização concomitante de bloqueadores alfa

A utilização concomitante de bloqueadores alfa e de avanafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes devido a efeitos vasodilatadores aditivos (ver secção 4.5). É necessário ter em conta os seguintes pontos:

- Os doentes que estiverem a receber terapêutica com bloqueadores alfa devem estar estabilizados antes do início da toma do Spedra. Os doentes que apresentam instabilidade hemodinâmica quando recebem terapêutica com bloqueadores alfa em monoterapia apresentam um risco acrescido de hipotensão sintomática com a utilização concomitante de avanafil.
- Nos doentes que estão a receber terapêutica com bloqueadores alfa e estão estabilizados, o avanafil deve ser iniciado na dose mais baixa de 50 mg.
- Nos doentes que já estão a tomar uma dose otimizada do Spedra, a terapêutica com bloqueadores alfa deve ser iniciada na dose mais baixa. O aumento gradual da dose do bloqueador alfa pode estar associado a uma diminuição adicional da tensão arterial durante a toma do avanafil.
- A segurança do uso concomitante de avanafil e bloqueadores alfa pode ser afetada por outras variáveis, incluindo depleção do volume intravascular e outros medicamentos antihipertensores.

#### Utilização concomitante dos inibidores da CYP3A4

A administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.5).

#### Utilização concomitante de outros tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia da associação de Spedra com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados de que não podem tomar o Spedra em associação com esses medicamentos.

#### Utilização concomitante de álcool

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática (ver secção 4.5). Os doentes devem ser informados de que a utilização concomitante de avanafil e de álcool pode aumentar a probabilidade de hipotensão, tonturas ou síncope. Os médicos devem também informar os doentes sobre o que devem fazer na eventualidade de sintomas de hipotensão postural.

#### Populações não estudadas

O avanafil não foi avaliado em doentes com disfunção erétil causada por lesão da medula espinal ou outras doenças neurológicas e em indivíduos com compromisso renal ou hepático grave.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Potencial de interações farmacodinâmicas com o avanafil

##### *Nitratos*

Demonstrou-se que o avanafil aumenta o efeito hipotensor dos nitratos, em comparação com um placebo em indivíduos saudáveis. Acredita-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e do avanafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico).

Por conseguinte, está contraindicada a administração do avanafil a doentes que utilizam qualquer forma de compostos doadores de nitrato orgânico ou óxido nítrico (como nitrito de amilo). Num doente que tomou avanafil nas últimas 12 horas, no qual a administração de nitrato é considerada clinicamente necessária numa situação potencialmente fatal, aumenta a probabilidade de uma diminuição da tensão arterial significativa e potencialmente perigosa. Mesmo nessas circunstâncias, os nitratos só devem ser administrados sob supervisão médica cuidadosa, com monitorização hemodinâmica adequada (ver secção 4.3).

#### *Medicamentos redutores da tensão arterial sistémica*

Enquanto vasodilatador, o avanafil pode reduzir a tensão arterial sistémica. Se o Spedra for utilizado em associação com outro medicamento que reduz a tensão arterial sistémica, os efeitos aditivos podem resultar em hipotensão sintomática (por exemplo, tonturas, sensação de cabeça vazia, síncope ou quase síncope). Em ensaios clínicos de fase III, não se observaram acontecimentos de «hipotensão», mas sim episódios ocasionais de «tonturas» (ver secção 4.8). Observou-se um episódio de «síncope» com placebo e outro episódio com 100 mg de avanafil nos ensaios clínicos de fase III.

Os doentes com obstrução do fluxo de saída ventricular esquerdo (por exemplo, estenose aórtica e estenose subaórtica hipertrófica idiopática) e os doentes com controlo autónomo da tensão arterial gravemente deficiente podem ser particularmente sensíveis às ações dos vasodilatadores, incluindo o avanafil (ver secção 4.4).

#### *Bloqueadores alfa*

As interações hemodinâmicas com a doxazosina e a tamsulosina foram estudadas em indivíduos saudáveis num ensaio cruzado de dois períodos. Nos doentes a receber tratamento estável com a doxazosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 2,5 mmHg e 6,0 mmHg, respetivamente. No total, 7/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

Nos doentes a receber tratamento estável com tamsulosina, as diminuições máximas médias, subtraídas do placebo, da tensão arterial sistólica em pé e em posição supina após a dosagem do avanafil corresponderam a 3,6 mmHg e 3,1 mmHg, respetivamente, e 5/24 indivíduos apresentaram valores ou diminuições da tensão arterial relativamente ao nível inicial com potencial significado clínico após a dosagem do avanafil (ver secção 4.4).

#### *Antihipertensores diferentes dos bloqueadores alfa*

Realizou-se um estudo clínico para avaliar o efeito do avanafil na potenciação dos efeitos de redução da tensão arterial de medicamentos antihipertensores selecionados (amlodipina e enalapril). Os resultados mostraram uma diminuição máxima média da tensão arterial em posição supina de 2/3 mmHg em comparação com o placebo com enalapril e de 1/-1 mmHg com amlodipina, quando o avanafil foi administrado de forma concomitante. Apenas com o enalapril e o avanafil se observou uma diferença estatisticamente significativa a nível da diminuição máxima da tensão arterial diastólica em posição supina relativamente ao nível inicial, a qual regressou ao nível inicial 4 horas após a dose do avanafil. Em ambas as coortes, um indivíduo apresentou uma diminuição da tensão arterial sem sintomas de hipotensão, a qual desapareceu uma hora após se ter iniciado. O avanafil não teve qualquer efeito na farmacocinética da amlodipina, mas a amlodipina aumentou a exposição máxima e total do avanafil em 28 % e 60 %, respetivamente (ver secção 4.4).

#### *Álcool*

O consumo de álcool em combinação com o avanafil pode aumentar o potencial de hipotensão sintomática. Num estudo cruzado de dose única e três vias que avaliou indivíduos saudáveis, a redução máxima média da tensão arterial diastólica foi significativamente mais elevada após a

administração do avanafil em associação com álcool do que após a administração do avanafil isoladamente (3,2 mmHg) ou de álcool isoladamente (5,0 mmHg) (ver secção 4.4).

#### *Outros tratamentos para a disfunção erétil*

A segurança e eficácia da associação de avanafil com outros inibidores da PDE5 ou com outros tratamentos para a disfunção erétil não foram estudadas (ver secção 4.4).

#### Efeitos de outras substâncias no avanafil

O avanafil é um substrato da CYP3A4 e é predominantemente metabolizado por esta enzima. Alguns estudos demonstraram que os medicamentos que inibem a CYP3A4 podem aumentar a exposição ao avanafil (ver secção 4.2).

#### *Inibidores da CYP3A4*

O cetoconazol (400 mg por dia), um inibidor seletivo e altamente potente da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a exposição (AUC) do avanafil 50 mg em dose única em 3 vezes e 14 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. O ritonavir (600 mg duas vezes por dia), um inibidor altamente potente da CYP3A4, que também inibe a CYP2C9, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 50 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 13 vezes, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 9 horas. Será de esperar que outros inibidores fortes da CYP3A4 (por exemplo, itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir e telitromicina) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, a administração concomitante do avanafil com inibidores potentes da CYP3A4 é contraindicada (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

A eritromicina (500 mg duas vezes por dia), um inibidor moderado da CYP3A4, aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 2 vezes e 3 vezes, respetivamente, e prolongou a semivida do avanafil para cerca de 8 horas. Será de esperar que outros inibidores moderados da CYP3A4 (por exemplo, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo) tenham efeitos semelhantes. Consequentemente, nos doentes a tomar simultaneamente inibidores moderados da CYP3A4, a dose máxima recomendada do avanafil é de 100 mg, uma vez a cada 48 horas, no máximo (ver secção 4.2).

Apesar de não terem sido estudadas interações específicas, outros inibidores da CYP3A4, incluindo sumo de toranja, aumentarão provavelmente a exposição ao avanafil. Os doentes devem ser informados de que é necessário evitar a ingestão de sumo de toranja nas 24 horas que antecedem a toma do avanafil.

#### *Substrato da CYP3A4*

A amlodipina (5 mg por dia) aumentou a  $C_{max}$  e a AUC do avanafil 200 mg em dose única em cerca de 28 % e 60 %, respetivamente. Estas alterações da exposição não são consideradas clinicamente significativas. Não se observou qualquer efeito de uma dose única do avanafil nos níveis plasmáticos da amlodipina.

Apesar de não se terem estudado interações específicas do avanafil com o rivaroxaban e o apixaban (ambos substratos da CYP3A4), não se prevê a ocorrência de uma interação.

#### *Indutores do citocromo P450*

Não se avaliou o potencial efeito dos indutores do CYP, sobretudo dos indutores da CYP3A4 (por exemplo, bosentano, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital e rifampicina), na farmacocinética e eficácia do avanafil. Não se recomenda a utilização concomitante do avanafil e de um indutor do CYP, dada a possibilidade de diminuir a eficácia do avanafil.

#### Efeitos do avanafil noutros medicamentos

##### *Inibição do citocromo P450*

Em estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos, o avanafil apresentou um potencial desprezível para interações medicamentosas com CYP1A1/2, 2A6, 2B6 e 2E1. Além disso, os metabolitos do avanafil (M4, M16 e M27) demonstraram igualmente uma inibição mínima das CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Com base nestes dados, não se prevê que o avanafil tenha um efeito significativo noutros medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Na medida em que os dados *in vitro* identificaram potenciais interações do avanafil com as CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 e 3A4, estudos clínicos adicionais com o omeprazol, a rosiglitazona e a desipramina não revelaram interações clinicamente relevantes com as CYP 2C19, 2C8/9 e 2D6.

#### *Indução do citocromo P450*

A potencial indução da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 pelo avanafil foi avaliada em hepatócitos humanos primários *in vitro* e não revelou qualquer interação potencial em concentrações clinicamente relevantes.

#### *Transportadores*

Resultados *in vitro* revelaram que o avanafil tem um potencial reduzido para atuar como um substrato da glicoproteína P e como um inibidor da glicoproteína P, com a digoxina como substrato, em concentrações inferiores à concentração intestinal calculada. Desconhece-se o potencial do avanafil para interferir com o transporte de outros medicamentos mediados pela glicoproteína P.

Com base nos dados *in vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil poderá ser um inibidor da BCRP.

Em concentrações clinicamente relevantes, o avanafil não é um inibidor das OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 e BSEP.

Desconhece-se o impacto do avanafil noutros transportadores.

#### *Riociguat*

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito aditivo de diminuição da pressão sistémica quando os inibidores da PDE5 foram associados ao riociguat. Nos estudos clínicos, o riociguat mostrou aumentar os efeitos hipotensivos dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável da associação na população estudada. A utilização concomitante de riociguat com inibidores da PDE5, incluindo o avanafil, é contraindicada (ver secção 4.3).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

O Spedra não é indicado para utilização em mulheres.

Não existem dados sobre a utilização do avanafil em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

### Amamentação

Não existem dados sobre a utilização do avanafil durante a amamentação.

### Fertilidade

Não se observou qualquer efeito na motilidade ou morfologia do esperma após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

Num ensaio clínico realizado em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, a administração oral diária de 100 mg de avanafil durante um período de 26 semanas não foi

associado com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de esperma.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Spedra tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Na medida em que foram notificadas tonturas e visão alterada em ensaios clínicos com o avanafil, os doentes devem estar cientes da forma como reagem ao Spedra antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do Spedra baseia-se em 2.566 participantes expostos ao avanafil durante o programa de desenvolvimento clínico. As reações adversas mais frequentes notificadas em estudos clínicos foram dor de cabeça, eritema, congestão nasal e sinusal e dorsalgia.

Globalmente, os acontecimentos adversos e as reações adversas nos participantes tratados com o avanafil foram mais frequentes nos que apresentavam um índice de massa corporal (IMC) < 25 (participantes com IMC normal).

No estudo clínico a longo prazo, a percentagem de doentes com reações adversas diminuiu com o aumento da duração da exposição.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela abaixo enumera as reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados por placebo de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)			
Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Infeções e infestações			Gripe Nasofaringite
Doenças do sistema imunitário			Alergia sazonal
Doenças do metabolismo e da nutrição			Gota
Perturbações do foro psiquiátrico			Insónia Ejaculação precoce Emoção inadequada
Doenças do sistema nervoso	Dor de cabeça	Tonturas Sonolência Dor de cabeça sinusal	Hiperatividade psicomotora
Afeções oculares		Visão turva	
Cardiopatias		Palpitações	Angina de peito Taquicardia
Vasculopatias	Ruborização	Afrontamentos	Hipertensão

<b>Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)</b>			
<b>Classe de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequentes</b>	<b>Pouco frequentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Congestão nasal	Congestão sinusal Dispneia de esforço	Rinorreia Congestão do trato respiratório superior Epistaxis
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Dispepsia Náuseas Vômitos Desconforto estomacal	Boca seca Gastrite Dor abdominal inferior Diarreia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			Erupção cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Dorsalgia Contração muscular	Dores no flanco Mialgia Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Polaquiúria
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Distúrbio peniano Ereção peniana espontânea Prurido genital
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Fadiga	Astenia Dor torácica Doença tipo gripe Edema periférico
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>		Enzimas hepáticas aumentadas Eletrocardiograma anormal Frequência cardíaca aumentada	Tensão arterial aumentada Presença de urina no sangue Sopro cardíaco Antigénio específico da próstata aumentado Aumento de peso Bilirrubina sanguínea aumentada Creatinina sanguínea aumentada Temperatura do corpo aumentada

Descrição de reações adversas seleccionadas observadas com outros inibidores da PDE5

A neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION) e a perda súbita de audição foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no



mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil (ver secção 4.4).

O priapismo foi notificado num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5. Não foram notificados casos durante os ensaios clínicos do avanafil.

Hematúria, hematospermia e hemorragia peniana foram notificadas num pequeno número de casos de ensaios clínicos e pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5.

Foi notificada a ocorrência de hipotensão pós-comercialização no mercado com outros inibidores da PDE5, e as tonturas, um sintoma habitualmente causado por tensão arterial baixa, foram notificadas em ensaios clínicos com o avanafil (ver secção 4.5).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Uma dose única de avanafil não superior a 800 mg foi administrada a participantes saudáveis e múltiplas doses diárias não superiores a 300 mg foram administradas a doentes. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, mas as taxas de incidência e a gravidade aumentaram.

Nos casos de sobredosagem, devem ser adotadas medidas de suporte padrão conforme necessário. Não se prevê que a diálise renal acelere a depuração dado que o avanafil está altamente ligado às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Urologia; Medicamentos utilizados na disfunção erétil.  
Código ATC: G04BE10.

#### Mecanismo de ação

O avanafil é um inibidor altamente seletivo, potente e reversível da fosfodiesterase de tipo 5 específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Quando a estimulação sexual provoca a libertação local de óxido nítrico, a inibição da PDE5 pelo avanafil aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso do pénis. Isto resulta num relaxamento do músculo liso e no fluxo de entrada de sangue nos tecidos penianos, produzindo, assim, uma ereção. O avanafil não tem efeito na ausência de estimulação sexual.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o avanafil é altamente seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente na PDE5 do que noutras fosfodiesterases conhecidas (> 100 vezes no caso da PDE6; > 1000 vezes no caso da PDE4, PDE8 e PDE10; > 5000 vezes no caso da PDE2 e PDE7; > 10 000 vezes no caso da PDE1, PDE3, PDE9 e PDE11). O avanafil é > 100 vezes mais potente para a PDE5 do que para a PDE6, situada na retina e responsável pela fototransdução. A seletividade de cerca de 20 000 vezes mais para a PDE5 do que para a PDE3, uma enzima

situada no coração e nos vasos sanguíneos, é importante dado que a PDE3 está envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

Num estudo de pletismografia peniana (RigiScan), avanafil 200 mg provocou ereções consideradas suficientes para penetração (60 % de rigidez por RigiScan) em alguns homens tão cedo quanto 20 minutos após a dosagem e a resposta global desses participantes ao avanafil foi estatisticamente significativa, em comparação com o placebo, no intervalo de tempo de 20 a 40 minutos.

#### Eficácia e segurança clínicas

Em ensaios clínicos, o avanafil foi avaliado em termos do seu efeito na capacidade dos homens com disfunção erétil (DE) para alcançarem e manterem uma ereção suficiente para uma atividade sexual satisfatória. O avanafil foi avaliado em 4 ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, com grupos paralelos e controlados por placebo, com uma duração máxima de 3 meses na população geral com DE, em doentes com diabetes tipo 1 ou tipo 2 e DE e em doentes com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral. O quarto estudo investigou o início de ação de avanafil em duas doses (100 e 200 mg) em termos de proporção por indivíduo do número de tentativas sexuais que resultaram em relações sexuais completas e satisfatórias. Um total de 1744 doentes recebeu o avanafil, o qual foi tomado conforme necessário em doses de 50 mg (um estudo), 100 mg e 200 mg (quatro estudos), respetivamente. Os doentes foram instruídos a tomarem uma dose do medicamento do estudo cerca de 30 minutos antes do início da atividade sexual. No quarto estudo os doentes foram encorajados a tentar relações sexuais aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, de forma a avaliar o início do efeito erectogénico de avanafil, tomado numa base de ‘quando necessário’, em doses de 100 e 200 mg.

Além disso, foi incluído um subconjunto de doentes num estudo de extensão aberto com 493 doentes a receberem o avanafil durante, pelo menos, 6 meses e com 153 doentes durante, pelo menos, 12 meses. Os doentes receberam inicialmente o avanafil 100 mg e, em qualquer momento durante o ensaio, podiam solicitar o aumento da dose do avanafil para 200 mg ou a diminuição para 50 mg, com base na resposta individual ao tratamento.

Em todos os ensaios, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa de todas as medidas de eficácia primárias com as três doses do avanafil, em comparação com o placebo. Estas diferenças mantiveram-se com o tratamento a longo prazo (de acordo com estudos na população geral com DE, em diabéticos com DE e em homens com DE após prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral e no ensaio de extensão aberto).

Na população geral com DE, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 47 %, 58 % e 59 % para os grupos de avanafil 50 mg, 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 28 % para o placebo.

Nos homens com diabetes mellitus quer tipo 1 quer tipo 2, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 34 % e 40 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 21 % para o placebo.

Nos homens com DE na sequência de prostatectomia radical com manutenção do nervo bilateral, a percentagem média de tentativas que resultaram em relações sexuais bem-sucedidas foi de cerca de 23 % e 26 % para os grupos de avanafil 100 mg e 200 mg, respetivamente, em comparação com cerca de 9 % para o placebo.

No estudo do tempo para o início de ação, o avanafil demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na variável de eficácia primária (proporção média por indivíduo de respostas bem-

sucedidas por tempo após a administração da dose, para o *Sexual Encounter Profile 3 - SEP3*) em comparação com o placebo, resultando em relações sexuais bem-sucedidas em 24,71% das tentativas para a dose de 100 mg e 28,18% para a dose de 200 mg em aproximadamente 15 minutos após a administração da dose, em comparação com to 13,78% para o placebo.

Em todos os ensaios essenciais do avanafil, a percentagem de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas foi significativamente mais alta para todas as doses do avanafil, em comparação com o placebo, relativamente às tentativas em todos os intervalos de tempo pós-dosagem que foram avaliadas.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com o Spedra em todos os subgrupos da população pediátrica na disfunção erétil (ver secção 4.2 para obter informações sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O **avanafil** é rapidamente absorvido após a administração oral, com um  $T_{max}$  mediano de 30 a 45 minutos. A sua farmacocinética é proporcional à dose ao longo do intervalo posológico recomendado. É eliminado de forma predominante pelo metabolismo hepático (essencialmente CYP3A4). A utilização concomitante de inibidores potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol e ritonavir) está associada a uma exposição acrescida ao **avanafil** no plasma (ver secção 4.5). O **avanafil** tem uma semivida terminal de cerca de 6 a 17 horas.

#### Absorção

O avanafil é rapidamente absorvido. As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas no espaço de 0,5 a 0,75 horas após a dosagem oral em jejum. Quando o avanafil é tomado com uma refeição rica em gordura, a taxa de absorção diminui, com um atraso médio do  $T_{max}$  de 1,25 horas e uma redução média da  $C_{max}$  de 39 % (200 mg). Não se observou qualquer efeito na extensão da exposição (AUC). As pequenas alterações na  $C_{max}$  do avanafil são consideradas como tendo uma significância clínica mínima.

#### Distribuição

O avanafil está ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 99 %. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais da substância ativa, da idade e da função renal e hepática. Constatou-se que o avanafil não se acumula no plasma quando administrado na dose de 200 mg, duas vezes por dia, ao longo de 7 dias. Com base em medições do avanafil no sêmen de voluntários saudáveis 45 a 90 minutos após a dosagem, menos de 0,0002 % da dose administrada poderá aparecer no sêmen dos doentes.

#### Biotransformação

O avanafil é eliminado de forma predominante pelas isoenzimas microssómicas hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). As concentrações plasmáticas dos principais metabolitos circulantes, M4 e M16, são de cerca de 23 % e 29 % das do composto principal, respetivamente. O metabolito M4 apresenta um perfil de seletividade para a fosfodiesterase semelhante ao do avanafil e uma potência inibitória *in vitro* para a PDE5 de 18 % em relação à do avanafil. Por conseguinte, o M4 representa cerca de 4 % da atividade farmacológica total. O metabolito M16 mostrou-se inativo no que respeita à PDE5.

#### Eliminação

O avanafil é extensamente metabolizado nos seres humanos. Após a administração oral, o avanafil é excretado como metabolitos de forma predominante nas fezes (cerca de 63 % da dose oral administrada) e, em menor extensão, na urina (cerca de 21 % da dose oral administrada).

#### Outras populações especiais

### *Idosos*

Os doentes mais velhos (com 65 anos ou mais) apresentaram uma exposição comparável à observada nos doentes mais novos (18 a 45 anos). Contudo, os dados relativos a indivíduos com idade superior a 70 anos são limitados.

### *Homens com compromisso renal*

Nos indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina  $\geq 50$  -  $< 80$  ml/min) e moderado (depuração da creatinina  $\geq 30$  -  $< 50$  ml/min), a farmacocinética de uma dose única de 200 mg do avanafil não foi alterada. Não existem dados disponíveis para os indivíduos com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal sob hemodiálise.

### *Homens com compromisso hepático*

Os indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) tiveram uma exposição comparável à dos indivíduos com função hepática normal quando se administrou uma dose única de 200 mg de avanafil.

A exposição 4 horas após a dose foi mais baixa nos indivíduos com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), em comparação com indivíduos com função hepática normal, após 200 mg de avanafil. A concentração e exposição máximas foram semelhantes às observadas depois de os indivíduos com função hepática normal receberem uma dose eficaz de avanafil 100 mg.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Num ensaio de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce no rato, ocorreu uma diminuição da fertilidade e da motilidade espermática, ciclos estrais alterados e uma percentagem aumentada de esperma anómalo com 1000 mg/kg/dia, uma dose que também causou toxicidade parentérica nos machos e fêmeas tratados. Não se observaram efeitos nos parâmetros da fertilidade ou esperma em doses até 300 mg/kg/dia (em ratos macho, 9 vezes a exposição humana com base na AUC não ligada numa dose de 200 mg). Não se obtiveram achados testiculares relacionados com o tratamento em ratinhos ou ratos tratados com doses até 600 ou 1000 mg/kg/dia durante 2 anos e não se observaram achados testiculares em cães tratados com o avanafil durante 9 meses em exposições 110 vezes a exposição humana correspondente à dose máxima recomendada em humanos (MRHD).

Em ratos gestantes, não se observaram evidências de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 300 mg/kg/dia (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$  num indivíduo de 60 kg). Numa dose tóxica a nível materno de 1000 mg/kg/dia (cerca de 49 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ), ocorreu uma diminuição do peso corporal fetal sem sinais de teratogenicidade. Em coelhos gestantes, não se observou teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade, em doses até 240 mg/kg/dia (cerca de 23 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ). No estudo com coelhos, observou-se toxicidade materna com 240 mg/kg/dia.

Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal no rato, as crias apresentaram reduções persistentes do peso corporal com doses de 300 mg/kg/dia e superiores (cerca de 15 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ) e um atraso do desenvolvimento sexual com 600 mg/kg/dia (cerca de 29 vezes a MRHD numa base de  $\text{mg/m}^2$ ).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol  
Ácido fumárico  
Hidroxipropilcelulose  
Hidroxipropilcelulose, baixa substituição  
Carbonato de cálcio  
Estearato de magnésio  
Óxido de ferro amarelo (E172)

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters descartáveisdescartáveis para dose unitária de PVC/PCTFE/alumínio em embalagens de 2x1, 4x1, 8x1 e 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/13/841/008-011

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de Junho de 2013

Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento estão definidos na lista das datas de referência da União (lista EURD) prevista no artigo 107c(7) da Directiva 2001/83 / CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).





**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 50 mg comprimidos  
avanafil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 50 mg de avanafil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

4x1 comprimidos  
8x1 comprimidos  
12x1 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Spedra 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]  
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 50 mg comprimidos  
avanafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini Luxembourg

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 100 mg comprimidos  
avanafil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 100 mg de avanafil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Spedra 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]  
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 100 mg comprimidos  
avanafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini Luxembourg

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 200 mg comprimidos  
avanafil

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 200 mg de avanafil.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Spedra 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

< PC: {número} [código do produto]  
SN: {número} [número de série]  
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spedra 200 mg comprimidos  
avanafil

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Menarini Luxembourg

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Spedra 50 mg comprimidos

avanafil

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Spedra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra
3. Como tomar Spedra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Spedra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Spedra e para que é utilizado**

O Spedra contém a substância ativa avanafil. Pertence a um grupo de medicamentos chamado inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5). O Spedra é um tratamento para homens adultos que sofrem de disfunção erétil (também conhecida como impotência). Ou seja, quando não conseguem atingir ou manter o pénis duro e ereto, adequado para a prática de atividade sexual.

O Spedra funciona ajudando os vasos sanguíneos no seu pénis a se relaxarem. Isto aumenta o fluxo de sangue para o pénis, ajudando-o a manter-se duro e ereto quando fica sexualmente excitado. O Spedra não cura a sua patologia.

É importante ter em conta que o Spedra só funciona se você for sexualmente estimulado. Continua a ter de utilizar preliminares com o(a) seu(sua) parceiro(a) para se prepararem para a atividade sexual – tal como faria se não estivesse a tomar um medicamento para ajudá-lo.

O Spedra não o ajudará se não tiver disfunção erétil. O Spedra não se destina a mulheres.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra**

##### **Não tome Spedra:**

- se tem alergia ao avanafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está a tomar medicamentos de «nitrito» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina. O Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar gravemente a sua tensão arterial;

- se está a tomar medicamentos para o VIH ou SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir;
- se está a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina;
- se tem um problema cardíaco grave;
- se teve um acidente vascular cerebral (AVC) ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses;
- se tem tensão arterial baixa ou tensão arterial alta não controlada por medicamentos;
- se tem dor torácica (angina de peito) ou se fica com dor torácica durante a prática de relações sexuais;
- se tem problemas graves no fígado ou nos rins;
- se tem perda de visão num olho devido à falta de irrigação sanguínea no olho (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica [NAION]);
- se determinados problemas oculares graves são de família (como retinite pigmentosa).
- Se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (i.e., pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (i.e pressão sanguínea elevada nos pulmões devida a coágulos de sangue). Os inibidores da PDE5 mostraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Informe o seu médico se estiver a tomar riociguat ou se estiver inseguro.

Não tome Spedra se alguma das situações acima referidas se aplica a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra:

- se tem um problema no coração. Pode ser arriscado para si ter relações sexuais;
- se sofre de priapismo, ou seja, uma ereção persistente com duração de 4 horas ou mais. Isto pode acontecer a homens que têm doenças como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia);
- se tem uma patologia física que afeta a forma do seu pénis (como angulação, doença de Peyronie ou fibrose cavernosa);
- se tem uma coagulopatia ou ulceração péptica ativa.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Problemas de visão ou audição

Alguns homens que tomaram medicamentos como o Spedra tiveram problemas de visão e audição – consulte «Efeitos secundários graves» na secção 4 para obter mais informações. Não se sabe se estes problemas estão diretamente relacionados com o Spedra, com outras doenças que possa ter ou com uma combinação de fatores.

### **Crianças e adolescentes**

O Spedra não deve ser tomado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Spedra**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Deve fazê-lo porque o Spedra pode afetar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem igualmente afetar a forma como o Spedra funciona.

Em particular, informe o seu médico e não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos de «nitrato» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina. Demonstrou-se que o Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar gravemente a sua tensão arterial. Do mesmo modo, não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos para o VIH ou a SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, ou se estiver a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina (ver início da secção 2 em «Não tome Spedra»).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes:

- os chamados «bloqueadores alfa» – para problemas da próstata ou para diminuir a tensão arterial alta;
- medicamentos para um batimento cardíaco irregular («arritmia»), como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol;
- antibióticos para infeções como eritromicina;
- fenobarbital ou primidona – para epilepsia;
- carbamazepina – para epilepsia, para estabilizar o seu estado de humor ou para determinados tipos de dor;
- outros medicamentos que podem reduzir a decomposição do Spedra no organismo («inibidores moderados da CYP3A4») incluindo amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo.
- riociguat.

Não utilize Spedra em associação com outros tratamentos para a disfunção erétil, como sildenafil, tadalafil ou vardenafil.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Spedra com bebidas e álcool**

O sumo de toranja pode aumentar a exposição ao medicamento e deve ser evitado no espaço de 24 horas antes da toma do Spedra.

Beber álcool ao mesmo tempo que toma Spedra pode aumentar a sua frequência cardíaca e baixar a sua tensão arterial. É possível que se sinta tonto (sobretudo quando estiver de pé), tenha uma dor de cabeça ou sinta o seu coração a bater no peito (palpitações). Beber álcool pode também diminuir a sua capacidade para ter uma ereção.

### **Fertilidade**

Não se observou qualquer efeito no movimento ou morfologia do esperma após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

A repetida administração oral de 100 mg de avanafil por um período de 26 semanas em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, não foi associada com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de esperma.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**



Spedra pode fazê-lo sentir-se tonto ou afetar a sua visão. Caso isso aconteça, não conduza, não ande de bicicleta, nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Spedra**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 100 mg, conforme necessário. Não deve tomar Spedra mais do que uma vez por dia. Poderá ser-lhe dada uma dose de um comprimido de 200 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito fraca para si, ou poderá ser-lhe dado uma dose de um comprimido de 50 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito forte para si. Podem também ser necessários ajustes de dose se Spedra for utilizado em conjunto com determinados medicamentos. Se estiver a tomar um medicamento como eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir ou verapamilo («inibidores moderados da CYP3A4»), a dose recomendada de Spedra é de um comprimido de 100 mg, com um intervalo de pelo menos 2 dias entre as doses.

Deve tomar Spedra cerca de 30 minutos antes da prática de relações sexuais. Lembre-se que Spedra só o ajudará a obter uma ereção se estiver sexualmente estimulado.

Spedra pode ser tomado com ou sem alimentos; se for tomado com alimentos, pode demorar mais tempo a fazer efeito.

#### **Se tomar mais Spedra do que deveria**

Se tomar demasiado Spedra, deve falar de imediato com o seu médico. Pode ter mais efeitos secundários do que o habitual e estes podem ser mais graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização do Spedra, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Efeitos secundários graves**

**Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos seguintes efeitos secundários graves – é possível que precise de tratamento médico urgente:**

- uma ereção que não desaparece («priapismo»). Se tiver uma ereção que dure mais de 4 horas, esta deve ser tratada logo que possível ou o seu pénis pode sofrer danos duradouros (incluindo não ser capaz de alcançar ereções);
- visão turva;
- diminuição súbita de visão ou perda de visão num olho ou nos dois olhos;
- diminuição súbita de audição ou perda de audição (por vezes, pode também sentir-se tonto ou ouvir zumbidos nos ouvidos).

Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos efeitos secundários graves supramencionados.

#### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)**

- dor de cabeça;

- vermelhidão;
- congestão nasal;

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100)**

- sensação de tonturas;
- sonolência ou cansaço extremo;
- congestão dos seios nasais;
- dor de costas;
- afrontamentos;
- sensação de falta de ar quando se esforça;
- alterações do batimento cardíaco observadas num traçado cardíaco (eletrocardiograma);
- batimento cardíaco aumentado;
- sensação do coração a bater no peito (palpitações);
- indigestão, sentir má disposição no estômago;
- visão turva;
- enzimas hepáticas aumentadas.

**Raros (podem afetar até 1 doente em cada 1 000)**

- gripe;
- doença tipo gripe;
- nariz entupido ou com corrimento;
- febre dos fenos;
- congestão no nariz, seios nasais ou parte superior das vias respiratórias que levam ar para os pulmões;
- gota;
- distúrbios do sono (insónia);
- ejaculação precoce;
- sentir-se estranho;
- sentir incapacidade para se manter quieto;
- dor torácica;
- dor torácica grave;
- batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- boca seca;
- dores de estômago ou azia;
- dor ou desconforto na parte inferior do abdómen;
- diarreia;
- erupção cutânea;
- dor na parte inferior das costas ou no lado da parte inferior do tórax;
- dores musculares;
- espasmos musculares;
- urinar com frequência;
- distúrbio peniano;
- ereção espontânea sem estimulação sexual;
- comichão na área genital;
- sensação constante de fraqueza ou cansaço;
- inchaço nos pés ou calcanhares;
- tensão arterial aumentada;
- urina rosa ou vermelha, sangue na urina;
- som anormal extra do coração;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível de um teste da próstata chamado «PSA»;

- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da bilirrubina, uma substância química derivada da decomposição normal dos glóbulos vermelhos;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da creatinina, uma substância química excretada na urina que serve para avaliar a função renal;
- aumento de peso;
- febre
- sangramento do nariz

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Spedra**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Spedra**

- A substância ativa é avanafil. Cada comprimido contém 50 mg de avanafil.
- Os outros componentes são manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose (baixa substituição), carbonato de cálcio, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo (E172).

#### **Qual o aspeto de Spedra e conteúdo da embalagem**

Spedra é um comprimido oval de tom amarelo pálido, marcado «50» num lado. Os comprimidos são fornecidos em embalagens de blisters descartáveisdescartáveis para dose unitária que contêm 4x1, 8x1 ou 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

#### **Fabricante:**

Menarini - Von Heyden GmbH  
Leipziger Straße 7-13

01097 Dresden  
Alemanha

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ТП "Берлин-Хеми АГ"  
тел.: +359 2 96 55 365

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel:+46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Spedra 100 mg comprimidos**

avanafil

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Spedra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra
3. Como tomar Spedra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Spedra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Spedra e para que é utilizado**

O Spedra contém a substância ativa avanafil. Pertence a um grupo de medicamentos chamado inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5). O Spedra é um tratamento para homens adultos que sofrem de disfunção erétil (também conhecida como impotência). Ou seja, quando não conseguem atingir ou manter o pénis duro e ereto, adequado para a prática de atividade sexual.

O Spedra funciona ajudando os vasos sanguíneos no seu pénis a se relaxarem. Isto aumenta o fluxo de sangue para o pénis, ajudando-o a manter-se duro e ereto quando fica sexualmente excitado. O Spedra não cura a sua patologia.

É importante ter em conta que o Spedra só funciona se você for sexualmente estimulado. Continua a ter de utilizar preliminares com o(a) seu(sua) parceiro(a) para se prepararem para a atividade sexual – tal como faria se não estivesse a tomar um medicamento para ajudá-lo.

O Spedra não o ajudará se não tiver disfunção erétil. O Spedra não se destina a mulheres.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra**

##### **Não tome Spedra:**

- se tem alergia ao avanafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está a tomar medicamentos de «nitrito» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina. O Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar gravemente a sua tensão arterial;
- se está a tomar medicamentos para o VIH ou SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir;

- se está a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina;
- se tem um problema cardíaco grave;
- se teve um acidente vascular cerebral (AVC) ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses;
- se tem tensão arterial baixa ou tensão arterial alta não controlada por medicamentos;
- se tem dor torácica (angina de peito) ou se fica com dor torácica durante a prática de relações sexuais;
- se tem problemas graves no fígado ou nos rins;
- se tem perda de visão num olho devido à falta de irrigação sanguínea no olho (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica [NAION]);
- se determinados problemas oculares graves são de família (como retinite pigmentosa).
- Se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (i.e., pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (i.e pressão sanguínea elevada nos pulmões devida a coágulos de sangue). Os inibidores da PDE5 mostraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Informe o seu médico se estiver a tomar riociguat ou se estiver inseguro.

Não tome Spedra se alguma das situações acima referidas se aplica a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra:

- se tem um problema no coração. Pode ser arriscado para si ter relações sexuais;
- se sofre de priapismo, ou seja, uma ereção persistente com duração de 4 horas ou mais. Isto pode acontecer a homens que têm doenças como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia);
- se tem uma patologia física que afeta a forma do seu pénis (como angulação, doença de Peyronie ou fibrose cavernosa);
- se tem uma coagulopatia ou ulceração péptica ativa.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Problemas de visão ou audição

Alguns homens que tomaram medicamentos como o Spedra tiveram problemas de visão e audição – consulte «Efeitos secundários graves» na secção 4 para obter mais informações. Não se sabe se estes problemas estão diretamente relacionados com o Spedra, com outras doenças que possa ter ou com uma combinação de fatores.

### **Crianças e adolescentes**

O Spedra não deve ser tomado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Spedra**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Deve fazê-lo porque o Spedra pode afetar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem igualmente afetar a forma como o Spedra funciona.

Em particular, informe o seu médico e não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos de «nitrito» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina.

Demonstrou-se que o Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar gravemente a sua tensão arterial. Do mesmo modo, não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos para o VIH ou a SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, ou se estiver a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina (ver início da secção 2 em «Não tome Spedra»).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes:

- os chamados «bloqueadores alfa» – para problemas da próstata ou para diminuir a tensão arterial alta;
- medicamentos para um batimento cardíaco irregular («arritmia»), como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol;
- antibióticos para infeções como eritromicina;
- fenobarbital ou primidona – para epilepsia;
- carbamazepina – para epilepsia, para estabilizar o seu estado de humor ou para determinados tipos de dor;
- outros medicamentos que podem reduzir a decomposição do Spedra no organismo («inibidores moderados da CYP3A4») incluindo amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo.
- riociguat.

Não utilize Spedra em associação com outros tratamentos para a disfunção erétil, como sildenafil, tadalafil ou vardenafil.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Spedra com bebidas e álcool**

O sumo de toranja pode aumentar a exposição ao medicamento e deve ser evitado no espaço de 24 horas antes da toma do Spedra.

Beber álcool ao mesmo tempo que toma Spedra pode aumentar a sua frequência cardíaca e baixar a sua tensão arterial. É possível que se sinta tonto (sobretudo quando estiver de pé), tenha uma dor de cabeça ou sinta o seu coração a bater no peito (palpitações). Beber álcool pode também diminuir a sua capacidade para ter uma ereção.

### **Fertilidade**

Não se observou qualquer efeito no movimento ou morfologia do espermatozóide após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

A repetida administração oral de 100 mg de avanafil por um período de 26 semanas em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, não foi associada com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de espermatozóide.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Spedra pode fazê-lo sentir-se tonto ou afetar a sua visão. Caso isso aconteça, não conduza, não ande de bicicleta, nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Spedra**



Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 100 mg, conforme necessário. Não deve tomar Spedra mais do que uma vez por dia. Poderá ser-lhe dada uma dose de um comprimido de 200 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito fraca para si, ou poderá ser-lhe dada uma dose de um comprimido de 50 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito forte para si. Podem também ser necessários ajustes de dose se Spedra for utilizado em conjunto com determinados medicamentos. Se estiver a tomar um medicamento como eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir ou verapamilo («inibidores moderados da CYP3A4»), a dose recomendada de Spedra é de um comprimido de 100 mg, com um intervalo de pelo menos 2 dias entre as doses.

Deve tomar Spedra aproximadamente 15 a 30 minutos antes da prática de relações sexuais. Lembre-se que Spedra só o ajudará a obter uma ereção se estiver sexualmente estimulado.

Spedra pode ser tomado com ou sem alimentos; se for tomado com alimentos, pode demorar mais tempo a fazer efeito.

#### **Se tomar mais Spedra do que deveria**

Se tomar demasiado Spedra, deve falar de imediato com o seu médico. Pode ter mais efeitos secundários do que o habitual e estes podem ser mais graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização do Spedra, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários graves**

**Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos seguintes efeitos secundários graves – é possível que precise de tratamento médico urgente:**

- uma ereção que não desaparece («priapismo»). Se tiver uma ereção que dure mais de 4 horas, esta deve ser tratada logo que possível ou o seu pénis pode sofrer danos duradouros (incluindo não ser capaz de alcançar ereções);
- visão turva;
- diminuição súbita de visão ou perda de visão num olho ou nos dois olhos;
- diminuição súbita de audição ou perda de audição (por vezes, pode também sentir-se tonto ou ouvir zumbidos nos ouvidos).

Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos efeitos secundários graves supramencionados.

##### **Outros efeitos secundários incluem:**

###### **Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)**

- dor de cabeça;
- vermelhidão;
- congestão nasal;

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100)**

- sensação de tonturas;
- sonolência ou cansaço extremo;
- congestão dos seios nasais;
- dor de costas;
- afrontamentos;
- sensação de falta de ar quando se esforça;
- alterações do batimento cardíaco observadas num traçado cardíaco (eletrocardiograma);
- batimento cardíaco aumentado;
- sensação do coração a bater no peito (palpitações);
- indigestão, sentir má disposição no estômago;
- visão turva;
- enzimas hepáticas aumentadas.

**Raros (podem afetar até 1 doente em cada 1 000)**

- gripe;
- doença tipo gripe;
- nariz entupido ou com corrimento;
- febre dos fenos;
- congestão no nariz, seios nasais ou parte superior das vias respiratórias que levam ar para os pulmões;
- gota;
- distúrbios do sono (insónia);
- ejaculação precoce;
- sentir-se estranho;
- sentir incapacidade para se manter quieto;
- dor torácica;
- dor torácica grave;
- batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- boca seca;
- dores de estômago ou azia;
- dor ou desconforto na parte inferior do abdómen;
- diarreia;
- erupção cutânea;
- dor na parte inferior das costas ou no lado da parte inferior do tórax;
- dores musculares;
- espasmos musculares;
- urinar com frequência;
- distúrbio peniano;
- ereção espontânea sem estimulação sexual;
- comichão na área genital;
- sensação constante de fraqueza ou cansaço;
- inchaço nos pés ou calcanhares;
- tensão arterial aumentada;
- urina rosa ou vermelha, sangue na urina;
- som anormal extra do coração;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível de um teste da próstata chamado «PSA»;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da bilirrubina, uma substância química derivada da decomposição normal dos glóbulos vermelhos;

- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da creatinina, uma substância química excretada na urina que serve para avaliar a função renal;
- aumento de peso;
- febre
- sangramento do nariz

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Spedra**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Spedra**

- A substância ativa é avanafil. Cada comprimido contém 100 mg de avanafil.
- Os outros componentes são manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulosebaixa substituição, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo (E172).

#### **Qual o aspeto de Spedra e conteúdo da embalagem**

Spedra é um comprimido oval de tom amarelo pálido, marcado «100» num lado. Os comprimidos são fornecidos em embalagens de blisters descartáveis para dose unitária que contêm 2x1, 4x1, 8x1 ou 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

#### **Fabricante:**

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

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

**България**  
ТП “Берлин-Хеми АГ”  
тел.: +359 2 96 55 365

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

**Danmark**  
Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

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

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

**Ελλάδα**  
MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

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

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

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

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

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

**Norge**  
Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Italia**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Spedra 200 mg comprimidos

avanafil

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Spedra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra
3. Como tomar Spedra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Spedra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Spedra e para que é utilizado**

O Spedra contém a substância ativa avanafil. Pertence a um grupo de medicamentos chamado inibidores da fosfodiesterase de tipo 5 (PDE5). O Spedra é um tratamento para homens adultos que sofrem de disfunção erétil (também conhecida como impotência). Ou seja, quando não conseguem atingir ou manter o pénis duro e ereto, adequado para a prática de atividade sexual.

O Spedra funciona ajudando os vasos sanguíneos no seu pénis a se relaxarem. Isto aumenta o fluxo de sangue para o pénis, ajudando-o a manter-se duro e ereto quando fica sexualmente excitado. O Spedra não cura a sua patologia.

É importante ter em conta que o Spedra só funciona se você for sexualmente estimulado. Continua a ter de utilizar preliminares com o(a) seu(sua) parceiro(a) para se prepararem para a atividade sexual – tal como faria se não estivesse a tomar um medicamento para ajudá-lo.

O Spedra não o ajudará se não tiver disfunção erétil. O Spedra não se destina a mulheres.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Spedra**

##### **Não tome Spedra:**

- se tem alergia ao avanafil ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se está a tomar medicamentos de «nitrito» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina. O Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar gravemente a sua tensão arterial;
- se está a tomar medicamentos para o VIH ou SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir;

- se está a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina;
- se tem um problema cardíaco grave;
- se teve um acidente vascular cerebral (AVC) ou um ataque cardíaco nos últimos 6 meses;
- se tem tensão arterial baixa ou tensão arterial alta não controlada por medicamentos;
- se tem dor torácica (angina de peito) ou se fica com dor torácica durante a prática de relações sexuais;
- se tem problemas graves no fígado ou nos rins;
- se tem perda de visão num olho devido à falta de irrigação sanguínea no olho (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica [NAION]);
- se determinados problemas oculares graves são de família (como retinite pigmentosa).
- Se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (i.e., pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (i.e pressão sanguínea elevada nos pulmões devida a coágulos de sangue). Os inibidores da PDE5 mostraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Informe o seu médico se estiver a tomar riociguat ou se estiver inseguro.

Não tome Spedra se alguma das situações acima referidas se aplica a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra:

- se tem um problema no coração. Pode ser arriscado para si ter relações sexuais;
- se sofre de priapismo, ou seja, uma ereção persistente com duração de 4 horas ou mais. Isto pode acontecer a homens que têm doenças como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia);
- se tem uma patologia física que afeta a forma do seu pénis (como angulação, doença de Peyronie ou fibrose cavernosa);
- se tem uma coagulopatia ou ulceração péptica ativa.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### Problemas de visão ou audição

Alguns homens que tomaram medicamentos como o Spedra tiveram problemas de visão e audição – consulte «Efeitos secundários graves» na secção 4 para obter mais informações. Não se sabe se estes problemas estão diretamente relacionados com o Spedra, com outras doenças que possa ter ou com uma combinação de fatores.

### **Crianças e adolescentes**

O Spedra não deve ser tomado por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e Spedra**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Deve fazê-lo porque o Spedra pode afetar a forma como alguns outros medicamentos funcionam. Outros medicamentos podem igualmente afetar a forma como o Spedra funciona.

Em particular, informe o seu médico e não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos de «nitrito» para a dor torácica (angina de peito), como nitrito de amilo ou nitroglicerina. Demonstrou-se que o Spedra pode aumentar os efeitos destes medicamentos e baixar

gravemente a sua tensão arterial. Do mesmo modo, não tome o Spedra se estiver a tomar medicamentos para o VIH ou a SIDA, como ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, ou se estiver a tomar medicamentos para infeções fúngicas, como cetoconazol, itraconazol ou voriconazol ou determinados antibióticos para infeções bacterianas, como claritromicina ou telitromicina (ver início da secção 2 em «Não tome Spedra»).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar alguns dos medicamentos seguintes:

- os chamados «bloqueadores alfa» – para problemas da próstata ou para diminuir a tensão arterial alta;
- medicamentos para um batimento cardíaco irregular («arritmia»), como quinidina, procainamida, amiodarona ou sotalol;
- antibióticos para infeções como eritromicina;
- fenobarbital ou primidona – para epilepsia;
- carbamazepina – para epilepsia, para estabilizar o seu estado de humor ou para determinados tipos de dor;
- outros medicamentos que podem reduzir a decomposição do Spedra no organismo («inibidores moderados da CYP3A4») incluindo amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir e verapamilo.
- riociguat.

Não utilize Spedra em associação com outros tratamentos para a disfunção erétil, como sildenafil, tadalafil ou vardenafil.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Spedra. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Spedra com bebidas e álcool**

O sumo de toranja pode aumentar a exposição ao medicamento e deve ser evitado no espaço de 24 horas antes da toma do Spedra.

Beber álcool ao mesmo tempo que toma Spedra pode aumentar a sua frequência cardíaca e baixar a sua tensão arterial. É possível que se sinta tonto (sobretudo quando estiver de pé), tenha uma dor de cabeça ou sinta o seu coração a bater no peito (palpitações). Beber álcool pode também diminuir a sua capacidade para ter uma ereção.

### **Fertilidade**

Não se observou qualquer efeito no movimento ou morfologia do espermatozóide após doses orais únicas de 200 mg do avanafil em voluntários saudáveis.

A repetida administração oral de 100 mg de avanafil por um período de 26 semanas em voluntários adultos saudáveis com disfunção erétil ligeira, não foi associada com quaisquer efeitos adversos sobre a concentração, contagem, motilidade ou morfologia de espermatozóide.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Spedra pode fazê-lo sentir-se tonto ou afetar a sua visão. Caso isso aconteça, não conduza, não ande de bicicleta, nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Spedra**



Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 100 mg, conforme necessário. Não deve tomar Spedra mais do que uma vez por dia. Poderá ser-lhe dada uma dose de um comprimido de 200 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito fraca para si, ou poderá ser-lhe dada uma dose de um comprimido de 50 mg se o seu médico decidiu que a dose de 100 mg foi muito forte para si. Podem também ser necessários ajustes de dose se Spedra for utilizado em conjunto com determinados medicamentos. Se estiver a tomar um medicamento como eritromicina, amprenavir, aprepitante, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir ou verapamilo («inibidores moderados da CYP3A4»), a dose recomendada de Spedra é de um comprimido de 100 mg, com um intervalo de pelo menos 2 dias entre as doses.

Deve tomar Spedra aproximadamente 15 a 30 minutos antes da prática de relações sexuais. Lembre-se que Spedra só o ajudará a obter uma ereção se estiver sexualmente estimulado.

Spedra pode ser tomado com ou sem alimentos; se for tomado com alimentos, pode demorar mais tempo a fazer efeito.

#### **Se tomar mais Spedra do que deveria**

Se tomar demasiado Spedra, deve falar de imediato com o seu médico. Pode ter mais efeitos secundários do que o habitual e estes podem ser mais graves.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização do Spedra, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos secundários graves**

**Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos seguintes efeitos secundários graves – é possível que precise de tratamento médico urgente:**

- uma ereção que não desaparece («priapismo»). Se tiver uma ereção que dure mais de 4 horas, esta deve ser tratada logo que possível ou o seu pénis pode sofrer danos duradouros (incluindo não ser capaz de alcançar ereções);
- visão turva;
- diminuição súbita de visão ou perda de visão num olho ou nos dois olhos;
- diminuição súbita de audição ou perda de audição (por vezes, pode também sentir-se tonto ou ouvir zumbidos nos ouvidos).

Pare de tomar Spedra e consulte de imediato um médico se observar algum dos efeitos secundários graves supramencionados.

##### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 10)**

- dor de cabeça;
- vermelhidão;
- congestão nasal;

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 doente em cada 100)**

- sensação de tonturas;
- sonolência ou cansaço extremo;
- congestão dos seios nasais;
- dor de costas;
- afrontamentos;
- sensação de falta de ar quando se esforça;
- alterações do batimento cardíaco observadas num traçado cardíaco (eletrocardiograma);
- batimento cardíaco aumentado;
- sensação do coração a bater no peito (palpitações);
- indigestão, sentir má disposição no estômago;
- visão turva;
- enzimas hepáticas aumentadas.

**Raros (podem afetar até 1 doente em cada 1 000)**

- gripe;
- doença tipo gripe;
- nariz entupido ou com corrimento;
- febre dos feos;
- congestão no nariz, seios nasais ou parte superior das vias respiratórias que levam ar para os pulmões;
- gota;
- distúrbios do sono (insónia);
- ejaculação precoce;
- sentir-se estranho;
- sentir incapacidade para se manter quieto;
- dor torácica;
- dor torácica grave;
- batimento cardíaco rápido;
- tensão arterial alta;
- boca seca;
- dores de estômago ou azia;
- dor ou desconforto na parte inferior do abdómen;
- diarreia;
- erupção cutânea;
- dor na parte inferior das costas ou no lado da parte inferior do tórax;
- dores musculares;
- espasmos musculares;
- urinar com frequência;
- distúrbio peniano;
- ereção espontânea sem estimulação sexual;
- comichão na área genital;
- sensação constante de fraqueza ou cansaço;
- inchaço nos pés ou calcanhares;
- tensão arterial aumentada;
- urina rosa ou vermelha, sangue na urina;
- som anormal extra do coração;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível de um teste da próstata chamado «PSA»;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da bilirrubina, uma substância química derivada da decomposição normal dos glóbulos vermelhos;
- um resultado anormal de análises ao sangue, a nível da creatinina, uma substância química excretada na urina que serve para avaliar a função renal;

- aumento de peso;
- febre
- sangramento do nariz

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Spedra**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Spedra**

- A substância ativa é avanafil. Cada comprimido contém 200 mg de avanafil.
- Os outros componentes são manitol, ácido fumárico, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilcelulose baixa substituição, carbonato de cálcio, estearato de magnésio e óxido de ferro amarelo (E172).

### **Qual o aspeto de Spedra e conteúdo da embalagem**

Spedra é um comprimido oval de tom amarelo pálido, marcado «200» num lado. Os comprimidos são fornecidos em embalagens de blisters descartáveis para dose unitária que contêm 2x1, 4x1, 8x1 ou 12x1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

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

Alemanha

ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ТП "Берлин-Хеми АГ"  
тел.: +359 2 96 55 365

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Pharmaprim AB  
Tlf: +46 8355933

**Ελλάδα**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Pharmaprim AB  
Sími: +46 8355933

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

MENARINI HELLAS AE  
Τηλ: +30 210 8316111-13

**Sverige**

Pharmaprim AB  
Tel: +46 8355933

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.