

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 (≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 microssomas 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

Reação adversa (termo preferencial da MedDRA)			
Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Vasculopatias	Ruborização	Afrontamentos	Hipertensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Congestão nasal	Congestão sinusal Dispneia de esforço	Rinorreia Congestão do trato respiratório superior Epistaxis
Doenças gastrointestinais		Dispepsia Náuseas Vômitos Desconforto estomacal	Boca seca Gastrite Dor abdominal inferior Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia Contração muscular	Dores no flanco Mialgia Espasmos musculares
Doenças renais e urinárias			Polaquiúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Distúrbio peniano Ereção peniana espontânea Prurido genital
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Astenia Dor torácica Doença tipo gripe Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico		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 isquémica 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 ≥ 50 - < 80 ml/min) e moderado (depuração da creatinina ≥ 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 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 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 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 mg/m^2) e um atraso do desenvolvimento sexual com 600 mg/kg/dia (cerca de 29 vezes a MRHD numa base de 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 descartáveis para dose unitária de PVC/PCTFE/Alumínio ou PVC/PVDC/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
EU/1/13/841/012-014

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: 23 Abril 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

27/10/2020

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