

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

- ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

STENDRA® 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 100 mg avanafil içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin listesi için bkz. Bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Bir yüzünde "100" baskılı, soluk sarı, oval tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkin erkeklerde erektil disfonksiyon tedavisinde endikedir.

STENDRA'nın etkili olabilmesi için cinsel uyarım gerekmektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkin erkeklerde kullanımı

Önerilen doz gerektiğinde cinsel aktiviteden yaklaşık 15 ila 30 dakika önce alınan 100 mg'dır (bkz. Bölüm 5.1). Bireysel etkililik ve tolerabiliteye dayanarak, doz, 200 mg'lık maksimum doza çıkarılabilir veya 50 mg'a düşürülebilir. Maksimum önerilen doz uygulama sıklığı günde bir keredir. Tedaviye yanıt için cinsel uyarım gerekmektedir.

Uygulama şekli:

STENDRA oral yolla alınır. Gıda ile birlikte alınır, etkinin başlaması açlık durumu ile kıyaslandığında gecikebilir (bkz. bölüm 5.2).



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. STENDRA, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dk) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Faz 3 çalışmalarına katılan hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 30 mL/dk fakat < 80 mL/dk), normal böbrek fonksiyonu olanlar ile karşılaştırıldığında etkililiği azalmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

STENDRA, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh sınıf C) kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.2). Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child Pugh sınıf A veya B) minimum etkili doz ile tedaviye başlamalı ve toleransa göre pozoloji ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

STENDRA'nın pediyatrik popülasyonda erektil disfonksiyon endikasyonunda ilgili bir kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 70 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

Diyabetli erkeklerde kullanımı:

Diyabetli hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Başka tıbbi ürünler kullanan hastalarda kullanımı

CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımı

Avanafilin, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakonavir ve telitromisin dahil) ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

Orta kuvvette CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin, amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ve verapamil dahil) ile eşzamanlı tedavi alan hastalarda, avanafilin önerilen maksimum dozu, dozlar arasında en az 48 saatlik ara ile, 100 mg'ı geçmemelidir (bkz. bölüm 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Organik nitrat veya nitrik oksit donörlerinin (amil nitrit gibi) herhangi bir formunu kullanan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).

Avanafil dahil olmak üzere, tip 5 fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörleri ile riokiguat gibi guanilat siklaz stimülatörlerinin birlikte uygulanması potansiyel olarak semptomatik hipotansiyona yol açabileceğinden kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5).



Hekimler, STENDRA'yı reçetelemeden önce, daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda cinsel aktivitenin potansiyel kardiyak riskini göz önünde bulundurmalarıdır.

Avanafil kullanımı aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Son 6 ay içerisinde miyokard enfarktüsü, inme veya hayatı tehdit eden aritmi geçiren hastalar;
- Dinlenme halinde hipotansiyonu (kan basıncı < 90/50 mmHg) veya hipertansiyonu (kan basıncı >170/100 mmHg) olan hastalar;
- Anstabil anjinası, cinsel birleşme sırasında anjinası olan veya New York Heart Association tarafından Sınıf 2 veya daha büyük olarak kategorize edilen konjestif kalp yetmezliği olan hastalar

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh C).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi <30 mL/dk).

Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) nedeni ile bir gözünde görme kaybı olan hastalar, bu epizodun önceki PDE5 inhibitörü maruziyeti ile bağlantılı olup olmadığına bakılmaksızın (bkz. bölüm 4.4).

Kalıtsal dejeneratif retinal hastalığı olduğu bilinen hastalar.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalar (ketokonazol, ritonavir, atazanavir, klaritromisin, indinavir, itrakonazol, nefazodon, nelfinavir, sakonavir ve telitromisin dahil) (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Farmakolojik tedavi düşünülmeden önce, erektil disfonksiyonu teşhis etmek ve altında yatan potansiyel sebepleri tespit etmek için, medikal geçmiş incelenmeli ve fiziksel muayene yapılmalıdır.

Kardiyovasküler durum

Cinsel aktivite ile ilişkili olarak bir kardiyak risk derecesi söz konusu olduğundan, erektil disfonksiyona yönelik herhangi bir tedaviyi başlatmadan önce, hekimler, hastalarının kardiyovasküler durumlarını göz önünde bulundurmalarıdır (bkz. bölüm 4.3). Avanafil, kan basıncında hafif ve geçici düşüşlerle sonuçlanan vazodilatör özelliklere sahip olup (bkz. bölüm 4.5), nitratların hipotansif etkisini arttırmaktadır (bkz. bölüm 4.3). Aortik stenoz ve idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz gibi sol ventriküler çıkış tıkanıklığı olan hastalar, PDE5 inhibitörleri dahil, vazodilatörlerin etkisine duyarlı olabilirler.

Priapizm

4 saat veya daha fazla süren ereksiyon (priapizm) yaşayan hastalara derhal tıbbi yardım almaları talimatı verilmelidir. Eğer priapizm derhal tedavi edilmez ise, penil dokusu hasarı meydana gelebilir ve kalıcı iktidarsızlık ile sonuçlanabilir. Avanafil, penisinde anatomik deformasyon bulunan (angülasyon, kavernoza fibroz veya Peyronie hastalığı gibi) hastalarda veya priapizme neden olabilecek koşullara sahip olan (orak hücre anemisi, multipl miyelom veya lösemi gibi) hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.



Görme problemleri

Görme kusurları ve non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) vakaları, diğer PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile bağlantılı olarak rapor edilmiştir. Hastaya, ani görme etkileri olması durumunda, STENDRA kullanmayı bırakması ve derhal bir hekime danışması tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.3).

Kanama üzerine etki

İnsan plateletleri ile *in vitro* çalışmalar, PDE5 inhibitörlerinin tek başlarına platelet agregasyonu üzerine etkilerinin olmadığını fakat supratherapötik dozlarda nitrik oksit donörü sodyum nitropruzit'in anti-agregatör etkisini güçlendirdiğini göstermiştir. İnsanlarda, PDE5 inhibitörlerinin tek başına veya asetilsalisilik asit ile birlikte kanama zamanını etkilediği görülmektedir.

Avanafilin, kanama bozukluğu veya aktif peptik ülserasyonu olan hastalara uygulanması hakkında güvenlik bilgisi bulunmamaktadır. Bu yüzden, avanafil bu hastalara sadece dikkatli yarar-risk değerlendirmesinden sonra uygulanmalıdır.

İşitme azalması veya ani işitme kaybı

Ani işitme azalması veya kaybı durumunda, hastalara avanafil dahil PDE5 inhibitörlerini kullanmayı bırakmaları ve acil tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir. Kulak çınlaması ve baş dönmesinin eşlik edebildiği bu olayların, PDE5 inhibitörlerinin geçici alımı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu olayların PDE5 inhibitörleri kullanımı ile veya diğer faktörler ile direkt bağlantılı olup olmadığını belirlemek mümkün değildir.

Alfa-blokörler ile eşzamanlı kullanımı

Alfa-blokörler ve avanafilin eşzamanlı kullanımı, ek vazodilatör etkiler nedeni ile bazı hastalarda semptomatik hipotansiyona yol açabilir (bkz. bölüm 4.5). Aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

- Hastalar, STENDRA'ya başlamadan önce, alfa-blokör tedavisinde stabil olmalıdır. Sadece alfa-blokör tedavisinde hemodinamik kararsızlık gösteren hastalarda, avanafil ile eşzamanlı kullanım ile semptomatik hipotansiyon riski artar.
- Alfa-blokör tedavisi ile stabilize olan hastalarda, avanafil 50 mg'lık en düşük dozda başlatılmalıdır.
- STENDRA'nın uygun bir dozunu halihazırda alan hastalarda, alfa-blokör tedavisi en düşük dozda başlanmalıdır. Alfa-blokör dozunda adım adım artış, avanafil alındığında kan basıncının daha da düşmesi ile ilişkili olabilir.
- Avanafil ve alfa-blokörlerin birlikte kullanımının güvenliliği, intravasküler hacim azalması ve diğer anti-hipertansif tıbbi ürünler dahil başka değişkenler tarafından etkilenebilir.

CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanım

Avanafilin, ketokonazol veya ritonavir gibi CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.5).

Diğer erektil disfonksiyon tedavileri ile eşzamanlı kullanım



STENDRA ve diğer PDE5 inhibitörlerinin veya erektil disfonksiyon için diğer tedavilerin kombinasyonlarının güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir. Hastalar, bu kombinasyonlarda STENDRA almamaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Alkol ile eşzamanlı kullanım

Avanafil ile birlikte alkol tüketimi semptomatik hipotansiyon potansiyelini artırabilir (bkz. bölüm 4.5). Hastalar, avanafil ve alkolün eşzamanlı kullanımının hipotansiyon, baş dönmesi veya senkop olasılığını artırabileceği konusunda uyarılmalıdır. Hekimler ayrıca hastaları postural hipotansif semptomları durumunda ne yapılması gerektiği konusunda bilgilendirmelidir.

İncelenmeyen popülasyonlar

Avanafil, omurilik hasarı veya başka nörolojik bozukluk nedeni ile erektil disfonksiyonu olan ve şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Avanafil ile farmakodinamik etkileşim potansiyeli

Nitratlar

Avanafilin plasebo ile kıyaslandığında sağlıklı gönüllülerde nitratların hipotansif etkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun, nitratların ve avanafilin nitrik oksit/cGMP yolağındaki kombine etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, organik nitrat veya nitrik oksit donörünün (amil nitrit gibi) herhangi bir formunu kullanan hastalara avanafil uygulaması kontrendikedir. Hayatı tehdit eden bir durumda, nitrat uygulaması tıbbi olarak gerekli görüldüğünde, 12 saat içinde avanafil alan bir hastada kan basıncında önemli ve potansiyel olarak tehlikeli bir düşüş ihtimali artar. Bu gibi durumlarda, nitratlar uygun hemodinamik izleme ile yakın tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Sistemik kan basıncını düşüren tıbbi ürünler

Bir vazodilatör olarak, avanafil sistemik kan basıncını düşürebilir. Eğer STENDRA, sistemik kan basıncını düşüren başka bir tıbbi ürün ile birlikte kullanılırsa, ilave etkiler semptomatik hipotansiyon (örn; baş dönmesi, sersemlik, senkop veya yakın-senkop) ile sonuçlanabilir. Faz III klinik çalışmalarında, hiçbir “hipotansiyon” vakası gözlenmemiş fakat ara ara “baş dönmesi” epizodları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Faz III klinik çalışmalarda, bir “senkop” epizodu plaseboda ve bir epizod da 100 mg avanafil ile gözlenmiştir.

Sol ventriküler çıkış tıkanıklığı olan (örn; aortik stenoz, idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz) ve kan basıncının otonomik kontrolü ciddi ölçüde bozulmuş olan hastalar, avanafil dahil vazodilatörlerin etkilerine özellikle duyarlı olabilirler (bkz. bölüm 4.4).

Alfa-blokörler

Doksazosin ve tamsulosin ile hemodinamik etkileşimler, iki-periyotlu, çapraz geçiş tasarımı bir çalışmada sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Stabil doksazosin tedavisi alan hastalarda, avanafil doz uygulaması sonrasında ayakta ve yatay durumdaki sistolik kan basıncında plasebo-çıkartılan ortalama maksimum düşüşler sırasıyla 2,5 mmHg ve 6,0 mmHg idi. Toplamda, 24 hastadan 7’si avanafil doz uygulamasını takiben potansiyel klinik anlamda olan değerler veya başlangıç değerinden düşüşler deneyimlemiştir (bkz. bölüm 4.4).



Stabil tamsulosin tedavisi alan hastalarda, avanafil dozunu takiben ayakta ve sırtüstü sistolik kan basıncında, plasebo- alan hastaların verisi çıkarıldıktan sonra ortalama maksimum düşüş sırasıyla 3,6 mmHg ve 3,1 mmHg idi ve 24 gönüllüden 5 tanesinde avanafil doz uygulamasını takiben, potansiyel klinik anlamı olan kan basıncı değerleri veya potansiyel klinik önemi olan başlangıç değerine oranla düşüşler deneyimlemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Alfa-blokörler dışındaki antihipertansifler

Seçilen antihipertansif tıbbi ürünlerin (amlodipin ve enalapril) kan basıncı düşürme etkilerinin artması üzerinde avanafilin etkisinin değerlendirildiği bir klinik çalışma yürütülmüştür. Avanafil eş zamanlı uygulandığında, sonuçlar, yatay durumda kan basıncında plasebo ile kıyaslandığında enalapril ile 2/3 mmHg ve amlodipin ile 1/-1 mmHg ortalama maksimum bir düşüş göstermiştir. Sadece enalapril ve avanafil ile, yatay diyastolik kan basıncında, başlangıç değerinden maksimum düşüşte istatistiksel anlamlı bir fark görülmüş olup, avanafil dozundan 4 saat sonra başlangıç değerine dönmüştür. Her iki kohortta, bir gönüllü başlangıçtan 1 saat içinde çözülen hipotansiyon belirtileri olmaksızın kan basıncında bir düşüş deneyimlemiştir. Avanafilin amlodipin farmakokinetiğinde hiçbir etkisi olmamıştır ancak amlodipin avanafilin maksimum ve total maruziyetini sırasıyla % 28 ve % 60 arttırmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Alkol

Avanafil ile birlikte alkol tüketimi semptomatik hipotansiyon potansiyelini artırabilir. Sağlıklı gönüllüleri değerlendiren, tek-doz, üç-yollu, çapraz geçiş tasarımlı bir çalışmada, alkol ile birlikte avanafil uygulamasını takiben diyastolik kan basıncındaki ortalama maksimum azalma, tek başına avanafil (3,2 mmHg) veya tek başına alkole (5,0 mmHg) kıyasla anlamlı olarak daha büyüktü (bkz. bölüm 4.4).

Erektile disfonksiyon için diğer tedaviler

Avanafil ve diğer PDE5 inhibitörlerinin veya erektil disfonksiyon için diğer tedavilerin kombinasyonlarının güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer maddelerin avanafil üzerindeki etkileri

Avanafil temel olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilen bir substrattır. Çalışmalar CYP3A4'ü inhibe eden tıbbi ürünlerin avanafil maruziyetini artırabildiğini göstermiştir (bkz. bölüm 4.2).

CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4'ün seçici ve oldukça güçlü bir inhibitörü olan ketokonazol (günlük 400 mg), tek doz, 50 mg avanafilin C_{maks} ve maruziyet (EAA) değerlerini sırasıyla 3-kata ve 14-kata kadar arttırmıştır ve avanafil yarılanma-ömrünü yaklaşık 9 saate uzatmıştır. Oldukça güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ve CYP2C9'u da inhibe eden ritonavir (günde iki kez 600 mg), tek doz, 50 mg avanafilin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık 2-kata ve 13-kata kadar arttırmıştır ve avanafil yarılanma-ömrünü yaklaşık 9 saate uzatmıştır. CYP3A4'ün diğer güçlü inhibitörlerinin (örn; itrakonazol, vorikonazol, klaritromisin, nefazodon, sakonavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir, ve telitromisin) benzer etkilere sahip olması beklenmektedir. Sonuç olarak, avanafilin güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Orta kuvvette bir CYP3A4 inhibitörü olan eritromisin (günde iki kez 500 mg), tek doz, 200 mg avanafilin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık 2-kata ve 3-kata kadar arttırmıştır ve avanafil yarılanma-ömrünü yaklaşık 8 saate uzatmıştır. Diğer orta kuvvette CYP3A4 inhibitörlerinin (örn; amprenavir, aprepitant, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir ve



verapamil) benzer etkilere sahip olması beklenmektedir. Sonuç olarak, orta kuvvette CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanan hastalar için, avanafilin her 48 saatte bir defayı aşmayacak şekilde, maksimum önerilen dozu 100 mg'dır (bkz. bölüm 4.2).

Spesifik etkileşimler araştırılmamış olmasına rağmen, greyfurt suyu dahil diğer CYP3A4 inhibitörleri avanafil maruziyetini büyük ihtimalle artıracaktır. Hastalara avanafil almadan önceki 24 saat içerisinde greyfurt suyundan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

CYP3A4 substratı

Amlodipin (günlük 5 mg), tek-doz, 200 mg avanafilin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla yaklaşık % 28 ve % 60 arttırmıştır. Bu maruziyet değişiklikleri klinik açıdan anlamlı olarak düşünülmemektedir. Tek doz avanafilin amlodipin plazma düzeylerine etkisi bulunmamaktadır.

Rivaroksaban ve apiksaban (her ikisi de CYP3A4 substratları) ile avanafilin spesifik etkileşimi araştırılmamış olmasına rağmen, bir etkileşim beklenmemektedir.

Sitokrom P450 İndükleyiciler

CYP indükleyicilerin, özellikle CYP3A4 indükleyicilerin (örn; bosentan, karbamazepin, efavirenz, fenobarbital ve rifampisin), avanafilin farmakokinetiği ve etkililiği üzerindeki potansiyel etkisi değerlendirilmemiştir. Avanafil ve bir CYP indükleyicisinin eşzamanlı kullanımı, avanafilin etkililiğini azaltabileceğinden önerilmemektedir.

Avanafil'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Sitokrom P450 İnhibisyonu

İnsan karaciğeri mikrozomlarındaki *in vitro* çalışmalarda, avanafil CYP1A1/2, 2A6, 2B6 ve 2E1 ile ilaç-ilâç etkileşimleri için ihmal edilebilir bir potansiyel göstermiştir. Ayrıca, avanafil metabolitleri (M4, M16 ve M27) de CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'ün minimal inhibisyonunu göstermiştir. Bu verilere dayanarak, avanafilin bu enzimler tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünler üzerinde önemli bir etkiye sahip olması beklenmemektedir.

In vitro veriler, CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 ve 3A4 ile potansiyel avanafil etkileşimlerini tanımladığından, omeprazol, rosiglitazon ve desipramin kullanılan ilave klinik çalışmalar CYP 2C19, 2C8/9 ve 2D6 ile klinik olarak alakalı etkileşimler ortaya çıkarmamıştır.

Sitokrom P450 İndüksiyonu

Primer insan hepatositlerinde *in vitro* olarak değerlendirilen avanafil tarafından CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4'ün potansiyel indüksiyonu, klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda hiçbir potansiyel etkileşim açığa çıkarmamıştır.

Taşıyıcılar

In vitro sonuçlar, hesaplanan intestinal konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonlarda bir substrat olan digoksin ile P-gp substratı ve P-gp inhibitörü gibi hareket etmesi için avanafilin makul bir potansiyeli olduğunu göstermiştir. Avanafilin, P-gp aracılı diğer tıbbi ürünlerin taşınmasını engelleme potansiyeli bilinmemektedir.

In vitro verilere dayalı olarak, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda avanafil bir BCRP inhibitörü olabilir.



Klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda avanafil, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 ve BSEP'in bir inhibitörü değildir.

Avanafilin diğer taşıyıcılar üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Riokiguat

Preklinik çalışmalar, riokiguat ile PDE5 inhibitörleri kombine edildiği zaman aditif sistemik kan basıncı düşürme etkisi göstermiştir. Klinik çalışmalarda, riokiguatın PDE5 inhibitörlerinin hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Çalışılan popülasyonda kombinasyonun faydalı klinik etkisine ilişkin kanıt bulunmamıştır. Avanafil dahil olmak üzere PDE5 inhibitörleri ile eşzamanlı riokiguat kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

STENDRA pediyatrik hastaların kullanımı için endike değildir. Etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

STENDRA, kadınlarda kullanım için endike değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik şüphesi veya gebelik olduğunda hekim bilgilendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda avanafilin kullanımı ile ilgili veri yoktur. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonel/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim konularında doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında avanafil kullanımı ile ilgili veri yoktur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sağlıklı gönüllülerde avanafil'in 200 mg tek oral dozlarından sonra sperm hareketliliği ve morfolojisi üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Hafif erektil disfonksiyonu olan sağlıklı gönüllüler ve yetişkin erkeklerde gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, 26 haftalık bir süre boyunca günlük 100 mg oral dozda avanafil uygulaması, sperm konsantrasyonu, sayısı, hareketliliği veya morfolojisi üzerinde herhangi bir istenmeyen etki ile ilişkilendirilmemiştir.



4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

STENDRA, araç ve makine kullanımını üzerinde minör bir etkiye sahiptir. Avanafil ile klinik çalışmalarda baş dönmesi ve görmede değişiklik raporlandığından, hastalar araç veya makine kullanmadan önce STENDRA'ya nasıl tepki verdiklerinin farkında olmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

STENDRA'nın güvenlik profili, klinik gelişim programı sırasında avanafil maruz kalan 2,566 gönüllüye dayanmaktadır. Klinik çalışmalarda en yaygın raporlanan advers reaksiyonlar; baş ağrısı, kızarma, burun ve sinüs tıkanıklığı ve sırt ağrısıydı. Avanafil ile tedavi edilen gönüllülerdeki toplam advers olaylar ve advers reaksiyonlar, Vücut Kitle İndeksi (BMI) <25 (normal BMI gönüllüler) olan gönüllülerde daha sık görülmüştür.

Uzun dönem klinik çalışmada, advers reaksiyonlar gözlenen hastaların yüzdesi maruziyet uzunluğunun artması ile azalmıştır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıdaki tabloda plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar MedDRA sıklık konvansiyonuna göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar (MedDRA'da tercih edilen terim)			
Sistem Organ Sınıfı	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			İnfluenza, nazofarenjit
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Mevsimsel alerji
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Gut
Psikiyatrik hastalıklar			Uykusuzluk, erken boşalma, uygunsuz duygulanım
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Baş dönmesi, uyku hali, sinüs baş ağrısı	Psikomotor hiperaktivite
Göz hastalıkları		Bulanık görme	
Kardiyak hastalıklar		Palpitasyonlar	Angina pectoris, taşikardi
Vasküler hastalıklar	Kızarma	Sıcak basması	Hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Burun tıkanıklığı	Sinüs tıkanıklığı, efor dispnesi	Burun akıntısı, üst solunum yolu tıkanıklığı Epistaksis
Gastrointestinal hastalıklar		Dispepsi, bulantı, kusma, mide	Ağız kuruluğu, gastrit, alt karın



		rahatsızlığı	ağrısı, diyare
Deri ve deri-altı doku hastalıkları			Döküntü
Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı, kas gerginliği	Yan ağrısı, miyalji, kas spasmları
Böbrek ve idrar hastalıkları			Pollakuri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Penis bozukluğu, kendiliğinden penil ereksiyon, genital kaşıntı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	Asteni, göğüs ağrısı, grip benzeri hastalık, periferik ödem
Araştırmalar		Hepatik enzim artışı, elektrokardiyografi anormallliği, kalp hızında artış	Kan basıncı artışı, idrarda kan, kardiyak üfürüm, prostat spesifik antijen artışı, kilo artışı, kan bilirubin artışı, kan kreatinin artışı, vücut sıcaklığı artışı

Diğer PDE5 inhibitörleri ile gözlenen seçili advers reaksiyonların açıklaması

Diğer PDE5 inhibitörleri ile, pazarlama sonrası ve klinik çalışma vakalarında az sayıda non-arterik anterior iskemik optik nöropati (NAION) ve ani işitme kaybı raporlanmıştır. Avanafil klinik çalışmaları sırasında hiçbir vaka raporlanmamıştır (bkz. bölüm 4.4).

Diğer PDE5 inhibitörleri ile, pazarlama sonrası ve klinik çalışma vakalarında az sayıda priapizm raporlanmıştır. Avanafil klinik çalışmaları sırasında hiçbir vaka raporlanmamıştır

Diğer PDE5 inhibitörleri ile, pazarlama sonrası ve klinik çalışma vakalarında az sayıda hematuri, hematospermi ve penil hemorajisi raporlanmıştır.

Diğer PDE5 inhibitörleri ile, pazarlama sonrası hipotansiyon raporlanmıştır ve avanafil ile klinik çalışmalarda, düşen kan basıncının sıklıkla neden olduğu bir semptom olan baş dönmesi raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülere 800 mg'a kadar tek doz avanafil ve hastalara 300 mg'a kadar çoklu günlük dozlar verilmiştir. Advers reaksiyonlar, düşük dozlarda görünenler ile benzerdir ancak



insidans oranları ve şiddetleri artmıştır.

Doz aşımı durumunda, standart destekleyici önlemler gerektiği gibi alınmalıdır. Avanafil plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından ve idrarda atılmadığından, böbrek diyalizinin klerensi hızlandırması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Erektile disfonksiyonunda kullanılan ilaçlar

ATC kodu: G04BE10

Etki Mekanizması

Avanafil siklik guanosin monofosfat (cGMP)'a spesifik fosfodiesteraz tip 5'in oldukça seçici ve güçlü, geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Cinsel uyarı, lokal nitrik oksit salınımına sebep olduğunda, avanafilin PDE5 inhibisyonu, penis korpus kavernosumunda yüksek seviyede cGMP üretir. Bu, düz kasların gevşemesi ve penil dokuya kan dolması, dolayısıyla da ereksiyonla sonuçlanır. Cinsel uyarı yokluğunda, avanafilin hiçbir etkisi bulunmamaktadır.

Farmakodinamik etkiler

In vitro çalışmalar, avanafilin PDE5 için oldukça seçici olduğunu göstermiştir. PDE5 üzerindeki etkisi, diğer bilinen fosfodiesterazlardan daha güçlüdür (PDE6 için >100-kat; PDE4, PDE8 ve PDE10 için > 1,000 kat; PDE2 ve PDE7 için > 5,000-kat; PDE1, PDE3, PDE9 ve PDE11 için >10,000-kat). Avanafilin PDE5 üzerindeki etkisi, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu olan PDE6'dan 100 kattan daha fazla güçlüdür. Kalp ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'e göre PDE5 için yaklaşık 20,000 kat seçicilik, PDE3 kardiyak kontraktilitenin kontrolüne katıldığından önemlidir.

Bir penil pletismografi (RigiScan) çalışmasında, bazı erkeklerde doz uygulamasından 20 dakika sonra 200 mg avanafil, penetrasyon için yeterli kabul edilen ereksiyonu (RigiScan ile % 60 sertlik) sağlamıştır ve 20-40 dakika zaman aralığında bu gönüllülerin avanafille genel yanıtı plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalarda, avanafilin, erektil disfonksiyonu olan erkeklerde tatmin edici bir cinsel aktivite için yeterli sertleşmeye ulaşma ve devam ettirme yeteneği üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Avanafil, erektil disfonksiyonu olan genel popülasyonda, Tip 1 veya Tip 2 diyabet ve erektil disfonksiyonu olan hastalarda ve bilateral sinir-koruyucu radikal prostatektomiye takiben erektil disfonksiyonu olan hastalarda, 3 aya kadar süren 4 randomize, çift-kör; plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasında değerlendirilmiştir. Dördüncü çalışma gönüllü-başına cinsel ilişkinin tatmin edici şekilde tamamlanması ile sonuçlanan cinsel teşebbüslerin oranı açısından iki dozda (100 ve 200 mg) avanafilin etki başlangıcını incelemiştir. Toplamda 1774 hasta sırasıyla 50 mg (bir çalışma), 100 mg ve 200 mg (dört çalışma) dozlarında ihtiyaca göre alınan avanafil almıştır. Hastalara cinsel aktivite başlangıcından yaklaşık 30 dakika önce çalışma ilacının 1 dozunu almaları talimatı verilmiştir. Dördüncü çalışmada ihtiyaç bazında alınan 100 ve 200 mg dozlarda, avanafilin erektogenik etkisinin başlangıcını değerlendirmek için, hastalar doz uygulamasından yaklaşık 15 dakika sonra cinsel ilişki girişiminde bulunmaları için cesaretlendirilmiştir.



Ayrıca, hastaların bir alt grubu, 493 hastanın en az 6 ay boyunca ve 153 hastanın en az 12 ay boyunca avanafil aldığı bir açık-etiketli uzatma çalışmasına kaydedilmiştir. Hastalara başlangıçta 100 mg avanafil verilmiş ve çalışma sırasında herhangi bir anda, tedaviye kişisel yanıtlarına göre avanafil dozlarının 200 mg'a çıkarılmasını veya 50 mg'a düşürülmesini isteyebilmişlerdir.

Bütün çalışmalarda, plaseboya kıyasla avanafilin üç dozunun hepsinde tüm primer etkililik ölçülerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişme gözlenmiştir. Bu farklılıklar uzun dönem tedavi ile sürdürülmüştür (genel erektil disfonksiyon popülasyonunda, erektil disfonksiyonu olan diyabetiklerde ve bilateral sinir-koruyucu radikal prostatektomiye takiben erektil disfonksiyonu olan erkeklerdeki çalışmalara ve açık-etiketli uzatma çalışmasına göre).

Erektil disfonksiyonu olan genel popülasyonda, başarılı ilişki ile sonuçlanan teşebbüslerin ortalama yüzdesi, 50 mg, 100 mg ve 200 mg avanafil grupları için sırasıyla % 47, % 58 ve % 59 olup, buna kıyasla plasebo grubu için yaklaşık %28'dir.

Gerek Tip 1 gerekse Tip 2 diyabetes mellitusu olan erkeklerde, başarılı ilişki ile sonuçlanan teşebbüslerin ortalama yüzdesi, 100 mg ve 200 mg avanafil grupları için sırasıyla % 34 ve % 40 olup, buna kıyasla plasebo grubu için yaklaşık % 21'dir.

Bilateral sinir-koruyucu radikal prostatektomiye takiben erektil disfonksiyonu olan erkeklerde, başarılı ilişki ile sonuçlanan teşebbüslerin ortalama yüzdesi, 100 mg ve 200 mg avanafil grupları için sırasıyla % 23 ve % 26 olup, buna kıyasla plasebo grubu için yaklaşık %9'dur.

Başlangıç zamanı çalışmasında, plasebo ile kıyaslandığında, avanafil primer etkililik değişkeninde (doz uygulamasından sonra başarılı yanıtların zamanla gönüllü başına ortalama oranı, Cinsel Karşılaşma Profili 3-SEP'e) istatistiksel olarak anlamlı ilerleme göstermiş olup, uygulamasından yaklaşık 15 dakika sonra plasebo için % 13,78 değerine kıyasla, 100 mg dozu için teşebbüslerin % 24,71'i ve 200 mg dozu için % 28,18'i başarılı ilişki ile sonuçlanmıştır.

Avanafilin tüm pivotal çalışmalarında, başarılı ilişki teşebbüslerinin yüzdesi doz uygulama sonrası incelenen zaman aralıklarında plasebo ile karşılaştırıldığında avanafilin tüm dozlarında anlamlı olarak daha yüksekti.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, erektil disfonksiyonda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında STENDRA ile çalışmaların sonuçlarını bildirme zorunluluğuna dair yükümlülüğü geri çekmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Avanafil 30 ila 45 dakikalık medyan T_{maks} ile oral uygulamadan sonra hızla emilir. Farmakokinetikleri önerilen doz aralığında doz orantılıdır. Büyük ölçüde hepatik metabolizma yolu ile atılır (başlıca CYP3A4). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (örn; ketokonazol ve ritonavir) eşzamanlı kullanımı artan avanafil plazma maruziyeti ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.5). Avanafil yaklaşık 6-17 saatlik bir terminal yarılanma-ömrüne sahiptir.



Emilim:

Avanafil hızla emilir. Maksimum gözlenen plazma konsantrasyonlarına, aç karnına oral doz uygulamasından sonra 0,5 ila 0,75 saat içinde ulaşılır. Avanafil çok yağlı bir yemek ile alındığında, T_{maks} 'da ortalama 1,25 saatlik bir gecikme ve C_{maks} 'da %39'luk bir ortalama düşüşle emilim hızı azalır (200 mg). Maruz kalma derecesine (EAA) bir etkisi olmamıştır. Avanafil C_{maks} değerindeki küçük değişikliklerin minimal klinik önemde olduğu düşünülmektedir.

Dağılım:

Avanafil yaklaşık % 99 plazma proteinlerine bağlanır. Protein bağlanması, toplam etkin madde konsantrasyonları, yaş, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarından bağımsızdır. Avanafilin, 7 gün boyunca, günde 2 kez, 200 mg doz olarak uygulandığında plazmada biriktiği bulunamamıştır. Doz uygulamasından 45-90 dakika sonra, sağlıklı gönüllülerin semenindeki avanafil ölçümlerine dayanarak, uygulanan dozun % 0,0002'den azı hastaların semeninde görülebilir.

Biyotransformasyon:

Avanafil büyük ölçüde CYP3A4 (majör yol) ve CYP2C9 (minör yol) karaciğer mikrozomal izoenzimleri tarafından atılır. Majör dolaşımdaki metabolitlerinin, M4 ve M16, plazma konsantrasyonları sırasıyla ana bileşiğin yaklaşık % 23 ve % 29'udur. M4 metaboliti avanafilinkine benzeyen bir fosfodiesteraz seçicilik profili ve PDE5 için avanafilinkinin % 18'i kadar *in vitro* inhibe edici potens gösterir. Bundan dolayı, M4, toplam farmakolojik aktivitenin yaklaşık % 4'ünden sorumludur. M16 metaboliti, PDE5'e karşı aktif değildir.

Eliminasyon:

Avanafil insanlarda büyük ölçüde metabolize edilir. Oral uygulamadan sonra, avanafil, metabolitleri olarak büyük ölçüde feçes (uygulanan oral dozun yaklaşık % 63'ü) ve daha az ölçüde idrar (uygulanan oral dozun yaklaşık % 21'i) ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Farmakokinetiği, önerilen doz aralığında dozla orantılıdır.

Diğer özel popülasyonlar

Yaşlı erkekler

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üstü), genç hastalardakine (18-45 yaş) göre karşılaştırılabilir maruz kalıma sahiptir. Ancak, 70 yaşın üstündeki gönüllüler ile ilgili veriler sınırlıdır.

Böbrek yetmezliği

Hafif (kreatinin klerensi ≥ 50 - < 80 mL/dakika) ve orta (kreatinin klerensi ≥ 30 - < 50 mL/dakika) derecede böbrek yetmezliği olan gönüllülerde, tek doz, 200 mg avanafilin farmakokinetiği değişmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya hemodiyalizdeki son-evre böbrek hastalığındaki gönüllüler için veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

Tek doz, 200 mg avanafil uygulandığında, hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan gönüllüler, normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülerle karşılaştırılabilir maruz kalıma sahiptir.



200 mg avanafilden sonra, doz uygulamadan 4 saat sonraki maruz kalım normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan gönüllülerde daha düşüktür. Maksimum konsantrasyon ve maruz kalım, 100 mg avanafil dozu alan normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülerde gözlenen ile benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi konvansiyonel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Bir sıçan üreme ve erken embriyonik gelişim çalışmasında, tedavi edilen erkek ve dişilerde parental toksisiteye de yol açan bir doz olan 1000 mg/kg/gün dozunda, fertilité ve sperm hareketliliğinde bir azalma, değişen östrojen döngüsü ve artan anormal sperm yüzdesi oluşmuştur. 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (erkek sıçanlarda 200 mg dozunda bağlanmamış EAA'a dayalı olarak insan maruziyetinin 9 katı), fertilité ve sperm parametrelerinde hiçbir etkisi yoktur. 2 yıl boyunca 600 veya 1000 mg/kg/gün'e kadar dozlarla tedavi edilen fareler ve sıçanlarda hiçbir tedavi ile ilişkili testis bulguları yoktur ve Maksimum Önerilen İnsan Dozunda (MRHD) insan maruziyetinin 110 katı maruziyetlerde 9 ay boyunca avanafil ile tedavi edilen köpeklerde de testis bulguları yoktur.

Gebe sıçanlarda, 300 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (60 kg'lık bir kişide bir mg/m² esaslı MRHD'nin yaklaşık 15 katı) teratojenite, embriyotoksite veya fetotoksitenin hiçbir kanıtı gözlenmemiştir. 1000 mg/kg/gün'lük maternal toksik dozda (mg/m² esaslı MRHD'nin yaklaşık 49 katı) teratojenite bulgusu olmaksızın fetüs vücut ağırlığında düşüş gözlenmiştir. Gebe tavşanlarda, 240 mg/kg/gün'e kadar dozlarda (mg/m² esaslı MRHD'nin yaklaşık 23 katı) hiçbir teratojenite, embriyotoksite veya fetotoksite gözlenmemiştir. Tavşan çalışmasında, 240 mg/kg/gün dozunda maternal toksite görülmüştür.

Sıçanlardaki prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında, yavrular, 300 mg/kg/gün ve üzerinde (mg/m² esaslı MRHD'nin yaklaşık 15 katı) vücut ağırlığında sürekli azalma ve 600 mg/kg/gün dozunda (mg/m² esaslı MRHD'nin yaklaşık 29 katı) gecikmiş cinsel gelişim sergilemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Fumarik asit
Hidroksipropilselüloz
Düşük sübstitüye hidroksipropilselüloz
Kalsiyum karbonat
Magnezyum stearat
Sarı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler



Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ve 4 tablet içeren PVC/PCTFE-Alüminyum blister ambalajlarda bulunmaktadır.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No:4
Maslak Office Building Kat:7-8
34485 Maslak, Sarıyer İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.02.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

