

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg d'avanafil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «50» gravé en creux sur une des faces.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Spedra soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée est de 100 mg à prendre selon les besoins, environ 15 à 30 minutes avant l'activité sexuelle (voir rubrique 5.1). En fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelles, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg au maximum ou diminuée à 50 mg. La fréquence maximale de prise du médicament recommandée est d'une fois par jour. Une stimulation sexuelle est requise pour obtenir une réponse au traitement.

Populations spéciales

Sujets âgés (de 65 ans ou plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Des données limitées sont disponibles pour les patients âgés, de 70 ans et plus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min). Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min, mais < 80 ml/min), qui ont été inclus dans les études de phase 3, il a été observé une diminution de l'efficacité, par rapport à celle constatée chez les patients dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique

Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh classe A ou B) doivent commencer le traitement avec la dose efficace minimale et ajuster la posologie en fonction de la tolérance.

Utilisation chez l'homme souffrant de diabète

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Spedra dans la population pédiatrique dans l'indication de dysfonction érectile.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration de l'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants: kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et téliithromycine) est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (notamment les suivants: érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil), la dose maximale d'avanafil recommandée ne doit pas dépasser 100 mg, avec un intervalle d'au moins 48 heures entre les doses (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale. Si Spedra est pris avec des aliments, le début de l'activité peut être retardé par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), incluant avanafil, avec des stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat est contre indiqué car elle peut potentiellement entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire préexistante, avant de prescrire Spedra.

L'utilisation de l'avanafil est contre-indiquée chez:

- les patients qui ont eu un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une arythmie engageant le pronostic vital au cours des 6 derniers mois;
- les patients souffrant d'hypotension au repos (pression artérielle < 90/50 mmHg) ou d'hypertension (pression artérielle > 170/100 mmHg);
- les patients présentant un angor instable, une angine de poitrine pendant les rapports sexuels ou une insuffisance cardiaque congestive de classe 2 ou supérieure de la classification NYHA (*New York Heart Association*).

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Les patients ayant une perte de vision à un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet épisode ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

Les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine.

Les patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (notamment les suivants: kétoconazole, ritonavir, atazanavir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, néfazodone, nelfinavir, saquinavir et télithromycine) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient de procéder à une étude des antécédents médicaux et à un examen physique pour diagnostiquer une dysfonction érectile et déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant d'envisager un traitement pharmacologique.

État cardiovasculaire

Préalablement à l'instauration de tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent examiner l'état cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque (voir rubrique 4.3). L'avanafil possède des propriétés vasodilatatrices entraînant des baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 4.5) et potentialise de ce fait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3). Les patients souffrant d'une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche, par exemple de sténose aortique ou de sténose subaortique hypertrophique idiopathique, peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, dont les inhibiteurs de la PDE5.

Priapisme

Il faut avertir les patients qui souffrent d'érections de 4 heures ou plus (priapisme) qu'ils doivent demander immédiatement une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter de lésions du tissu pénien et une impuissance permanente. L'avanafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Problèmes de vision

Des problèmes de vision, y compris la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC), et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise d'inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Spedra et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3)

Effet sur les saignements

Des études *in vitro* réalisées avec des plaquettes humaines indiquent que les inhibiteurs de la PDE5 n'agissent pas eux-mêmes sur l'agrégation plaquettaire, mais qu'à des doses supratherapeutiques, ils potentialisent l'effet antiagrégant du donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, les inhibiteurs de la PDE5 ne semblent pas modifier le temps de saignement, seuls, ou en association avec l'acide acétylsalicylique.

Il n'y a pas d'informations de sécurité relatives à l'administration d'avanafil à des patients présentant des troubles du saignement ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Par conséquent, l'avanafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfique/risque.

Diminution ou perte soudaine de l'audition

Il doit être conseillé aux patients d'arrêter de prendre des inhibiteurs de la PDE5, y compris de l'avanafil, et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition. Ces événements, qui peuvent s'accompagner d'acouphènes et de vertiges, ont été rapportés en relation temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5. Il est impossible de déterminer si ces événements sont directement liés à l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs.

Utilisation concomitante d'alpha-bloquants

L'utilisation concomitante d'alpha-bloquants et d'avanafil peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients, en raison d'effets vasodilatateurs additionnels (voir rubrique 4.5). Il convient de prendre en compte les situations suivantes:

- Les patients doivent être stabilisés sous un traitement par un alpha bloquant avant l'instauration de Spedra. Les patients présentant une instabilité hémodynamique sous un alpha-bloquant utilisé seul ont un risque d'hypotension symptomatique lors de l'utilisation concomitante d'avanafil.
- Chez les patients qui sont stabilisés sous un traitement par un alpha-bloquant, l'avanafil doit être instauré à la dose la plus faible de 50 mg.
- Chez les patients prenant déjà une dose optimisée de Spedra, le traitement par un alpha-bloquant doit être instauré à la dose la plus faible. Une augmentation progressive de la dose d'alpha-bloquant peut être associée à une baisse supplémentaire de la pression artérielle, lors de la prise d'avanafil.
- La sécurité de l'utilisation de l'avanafil associé à des alpha-bloquants peut être modifiée par d'autres variables, notamment par une déplétion du volume intravasculaire et par d'autres médicaments antihypertenseurs.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4

La co-administration d'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole ou le ritonavir, est contre-indiquée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.5).

Utilisation concomitante d'autres traitements pour la dysfonction érectile

La sécurité et l'efficacité d'associations de Spedra avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements pour la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il convient d'avertir les patients de ne pas prendre Spedra en association avec ce type de traitements.

Utilisation concomitante d'alcool

La consommation d'alcool en association avec de l'avanafil peut augmenter la possibilité d'une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). Il convient d'informer les patients que la prise simultanée d'alcool et d'avanafil peut augmenter la probabilité de présenter une hypotension, des vertiges ou une syncope. Les médecins doivent également donner aux patients des conseils sur ce qu'il convient de faire en cas de symptômes d'hypotension posturale.

Populations non étudiées

L'avanafil n'a pas été évalué chez des patients atteints de dysfonction érectile due à une lésion de la moelle épinière ou à d'autres affections neurologiques, ni chez des sujets insuffisants rénaux ou hépatiques sévères.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Risque potentiel d'interactions pharmacodynamiques avec l'avanafil

Dérivés nitrés

Il a été montré que l'avanafil augmente les effets hypotenseurs des dérivés nitrés, par comparaison avec un placebo, chez les sujets sains. Cette action est supposée résulter des effets combinés des dérivés nitrés et de l'avanafil sur la voie du monoxyde d'azote/GMPC. Par conséquent, l'administration d'avanafil aux patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou de donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) est contre-indiquée. Chez un patient qui a pris de l'avanafil au cours des 12 dernières heures, chez lequel une administration de dérivés nitrés est jugée médicalement nécessaire en cas de pronostic vital engagé, la probabilité d'une chute importante et potentiellement dangereuse de la pression artérielle est augmentée. Dans ces circonstances, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous strict contrôle médical, avec une surveillance hémodynamique appropriée (voir rubrique 4.3).

Médicaments abaissant la pression artérielle systémique

L'avanafil étant un vasodilatateur, il peut diminuer la pression artérielle systémique. Si Spedra est utilisé en association avec un autre médicament qui abaisse la pression artérielle systémique, les effets additifs peuvent entraîner une hypotension symptomatique (par exemple, des vertiges, une sensation ébrieuse, une syncope ou état proche de la syncope). Dans des études cliniques de phase III, il n'y a pas eu d'événements d'«hypotension», mais des épisodes occasionnels de «vertiges» ont été observés (voir rubrique 4.8). Un épisode de «syncope» a été observé dans le groupe placebo et un épisode dans le groupe 100 mg d'avanafil, dans des études cliniques de phase III.

Les patients souffrant d'une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (p. ex. de sténose aortique ou de sténose subaortique hypertrophique idiopathique) et ceux qui présentent une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle peuvent être particulièrement sensibles aux actions des vasodilatateurs, dont l'avanafil (voir rubrique 4.4).

Alpha-bloquants

Les interactions hémodynamiques avec la doxazosine et la tamsulosine ont été étudiées chez des sujets sains dans une étude croisée à deux périodes. Chez les patients recevant un traitement stable par la doxazosine, les diminutions maximales moyennes, effet placebo déduit, de la pression artérielle systolique en position debout et couchée après une prise d'avanafil étaient respectivement de 2,5 mmHg et de 6,0 mmHg. Au total, après la prise d'avanafil, chez 7/24 sujets, les valeurs ou les diminutions de pression artérielle par rapport à la ligne de base avaient une importance clinique potentielle (voir rubrique 4.4).

Chez les patients recevant un traitement stable par la tamsulosine, les diminutions maximales moyennes, effet placebo déduit, de la pression artérielle systolique en position debout et couchée après une prise d'avanafil étaient respectivement de 3,6 mmHg et 3,1 mmHg et chez 5/24 sujets les valeurs ou les diminutions de pression artérielle par rapport à la ligne de base avaient une importance clinique potentielle (voir rubrique 4.4).

Antihypertenseurs autres que les alpha-bloquants

Une étude clinique a été menée pour évaluer l'effet de l'avanafil sur la potentialisation des effets de diminution de la pression artérielle de certains médicaments antihypertenseurs (amlodipine et énalapril). Les résultats ont montré une diminution maximale de la pression artérielle en position couchée de 2/3 mmHg avec l'énalapril par rapport au placebo et de 1/-1 mmHg avec l'amlodipine, en cas de co-administration d'avanafil. Il y avait une différence statistiquement significative de diminution maximale par rapport à la ligne de base de la pression artérielle en position couchée, uniquement avec l'énalapril et l'avanafil, qui est revenue à la valeur de base 4 heures après la prise de la dose d'avanafil. Dans les deux cohortes, un sujet a présenté une diminution de la pression artérielle sans symptômes d'hypotension, qui s'est résorbée dans l'heure qui a suivi son apparition. L'avanafil n'avait pas d'effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'amlodipine, mais l'amlodipine a fait augmenter l'exposition maximale et totale à l'avanafil, respectivement de 28 % et de 60 % (voir rubrique 4.4).

Alcool

La consommation d'alcool en association avec l'avanafil peut augmenter la possibilité d'hypotension symptomatique. Dans une étude croisée à dose unique à trois voies, visant à évaluer des sujets sains, la diminution maximale moyenne de la pression artérielle diastolique était significativement plus importante après l'administration d'avanafil en association avec de l'alcool, qu'après une prise d'avanafil seule (3,2 mmHg) ou d'alcool seul (5,0 mmHg) (voir rubrique 4.4).

Autres traitements pour la dysfonction érectile

La sécurité et l'efficacité des associations d'avanafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres substances sur l'avanafil

L'avanafil est un substrat du CYP3A4 et est essentiellement métabolisé par cette voie. Des études ont montré que les médicaments qui inhibent le CYP3A4 peuvent augmenter l'exposition à l'avanafil (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4

Le kétoconazole (400 mg par jour), un inhibiteur sélectif et hautement puissant du CYP3A4, augmentait la C_{max} de l'avanafil à raison de 50 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 3 et 14 et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 9 heures environ. Le ritonavir (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur hautement puissant du CYP3A4, qui inhibe également le CYP2C9, augmentait la C_{max} de l'avanafil à raison de 50 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 2 et 13 environ et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 9 heures environ. Pour d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la néfazodone, le saquinavir, le nelfinavir, l'indinavir, l'atazanavir et la téliithromycine), des effets similaires pourraient être attendus. En conséquence, la co-administration d'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

L'érythromycine (500 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentait la C_{max} de l'avanafil à raison de 200 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement d'un facteur 2 et 3 et prolongeait la demi-vie de l'avanafil de 8 heures environ. Pour d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. l'amprénavir, l'aprépitant, le diltiazem, le fluconazole, le fosamprénavir et le vérapamil) des effets similaires pourraient être attendus. En conséquence, la dose maximale recommandée d'avanafil est de 100 mg, à ne pas dépasser par période de 48 heures, pour les patients prenant concomitamment des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

Bien que des interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs du CYP3A4, dont le jus de pamplemousse, augmenteraient probablement l'exposition à l'avanafil. Il convient de conseiller aux patients d'éviter le jus de pamplemousse durant les 24 heures qui précèdent la prise d'avanafil.

Substrat du CYP3A4

L'amlodipine (5 mg par jour) augmentait la C_{max} de l'avanafil à raison de 200 mg en dose unique, ainsi que l'exposition à cette dose (ASC), respectivement de 28% et 60 % environ. Ces modifications de l'exposition ne sont pas considérées comme cliniquement importantes. Une dose unique d'avanafil n'a pas eu d'effet sur les taux plasmatiques de l'amlodipine.

Bien que les interactions spécifiques de l'avanafil avec le rivaroxaban et l'apixaban (tous deux substrats du CYP3A4) n'aient pas été étudiées, une interaction n'est pas attendue.

Inducteurs du cytochrome P450

L'effet potentiel des inducteurs des CYP, en particulier des inducteurs du CYP3A4 (p. ex. bosentan, carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital et rifampicine) sur les propriétés pharmacocinétiques et l'efficacité de l'avanafil n'a pas été évalué. L'utilisation concomitante d'avanafil et d'un inducteur des CYP n'est pas recommandée, car elle peut diminuer l'efficacité de l'avanafil.

Effets de l'avanafil sur d'autres médicaments

Inhibition du cytochrome P450

Dans des études *in vitro*, réalisées sur des microsomes hépatiques humains, l'avanafil a présenté un potentiel négligeable d'interactions médicamenteuses avec les CYP1A1/2, 2A6, 2B6 et 2E1. De plus, les métabolites de l'avanafil (M4, M16 et M27) ont également montré une inhibition minimale des CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. Sur la base de ces résultats, il n'est pas prévu que l'avanafil puisse avoir un effet significatif sur d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes.

Dans la mesure où les données *in vitro* ont identifié des interactions potentielles entre l'avanafil et les CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 et 3A4, des études cliniques supplémentaires dans lesquelles ont été utilisés de l'oméprazole, de la rosiglitazone et de la désipramine n'ont révélé aucune interaction cliniquement importante avec les CYP 2C19, 2C8/9 et 2D6.

Induction du cytochrome P450

L'évaluation de l'induction potentielle des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 par l'avanafil dans des hépatocytes humains primaires *in vitro* n'a révélé aucune interaction potentielle à des concentrations cliniquement pertinentes.

Transporteurs

Des résultats obtenus *in vitro* ont montré que l'avanafil présentait un potentiel modeste d'action en tant que substrat de la P-gp et d'inhibiteur de la P-gp avec la digoxine comme substrat à des concentrations inférieures à la concentration intestinale calculée. Le potentiel d'interférence de l'avanafil avec le transport d'autres médicaments via la P-gp n'est pas connu.

Sur la base des données *in vitro*, à des concentrations cliniquement pertinentes, l'avanafil pourrait être un inhibiteur de BCRP. A des concentrations cliniquement pertinentes, l'avanafil n'est pas un inhibiteur d'OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 et BSEP.

L'effet de l'avanafil sur d'autres transporteurs n'est pas connu.

Riociguat

Les études précliniques ont montré une baisse additionnelle de la pression artérielle systémique quand des inhibiteurs de la PDE5 sont associés au riociguat. Lors des études cliniques, le riociguat a montré une augmentation de l'effet hypotenseur des inhibiteurs de la PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique de la combinaison dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat et d'inhibiteurs de la PDE5, incluant avanafil est contre indiquée (voir rubrique 4.3).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Spedra n'est pas indiqué pour une utilisation chez les femmes.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'avanafil chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'avanafil pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y avait pas d'effet sur la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes après la prise de doses orales uniques de 200 mg d'avanafil chez des volontaires sains.

Dans un essai clinique réalisé chez des volontaires sains et des hommes adultes souffrant de dysfonction érectile légère, l'administration quotidienne de doses orales d'avanafil 100 mg sur une période de 26 semaines n'a été associée à aucun effet indésirable sur la concentration, le nombre, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Spedra n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Étant donné que des vertiges et des troubles de la vision ont été rapportés dans des études cliniques menées avec l'avanafil, les patients doivent savoir comment ils réagissent après une prise de Spedra avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Spedra a été évalué chez 2,566 sujets exposés à l'avanafil pendant le programme de développement clinique. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études cliniques étaient des maux de tête, des bouffées vasomotrices, une congestion nasale et des sinus et une douleur dans le dos. Globalement, les événements indésirables et les effets indésirables chez les sujets traités par l'avanafil étaient plus fréquents chez les sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 (sujets à IMC normal).

Dans l'étude clinique de longue durée, le pourcentage de patients ressentant des effets indésirables diminuait lorsque la durée de l'exposition s'allongeait.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les études contrôlées contre placebo, selon la convention MedDRA en matière de fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ à $< 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Effets indésirables (termes préférés de MedDRA)			
Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu Fréquent	Rare
Infections et infestations			Grippe Rhinopharyngite
Affections du système immunitaire			Allergie saisonnière
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Goutte
Affections psychiatriques			Insomnie Éjaculation précoce Affect inapproprié
Affections du système nerveux	Maux de tête	Vertiges Somnolence Sinusite	Hyperactivité psychomotrice
Affections oculaires		Vision trouble	
Affections cardiaques		Palpitations	Angine de poitrine Tachycardie
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Bouffées de chaleur	Hypertension Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion nasale	Congestion des sinus Dyspnée d'effort	Rhinorrhée Congestion des voies respiratoires supérieures Épistaxis
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie Nausées Vomissements Gêne gastrique	Sécheresse de la bouche Gastrite Douleurs abdominales basses Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales Rigidité musculaire	Douleurs aux flancs Myalgie Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires			Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein			Troubles péniers Érection pénienne spontanée Prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Asthénie Douleur dans la poitrine Symptômes grippaux Œdème périphérique
Investigations		Augmentation des enzymes hépatiques Électrocardiogramme anormal Augmentation du rythme cardiaque	Augmentation de la pression artérielle Présence de sang dans les urines Souffle cardiaque Augmentation de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) Prise de poids Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la créatinine sanguine Augmentation de la température corporelle

Description de certains effets indésirables observés avec d'autres inhibiteurs de la PDE5

Une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) et une perte soudaine de l'audition ont été rapportées dans un petit nombre

de cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques portant sur l'avanafil (voir rubrique 4.4).

Un priapisme a été rapporté dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5. Aucun cas n'a été signalé pendant les études cliniques de portant sur l'avanafil.

Une hématurie, une hématospermie et une hémorragie pénienne ont été rapportées dans quelques cas après commercialisation et d'études cliniques avec d'autres inhibiteurs de la PDE5.

Une hypotension avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 a été rapportée après commercialisation et des vertiges, un symptôme fréquemment dû à une baisse de la pression artérielle, ont été signalés dans des études cliniques menées avec l'avanafil (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une dose unique allant jusqu'à 800 mg d'avanafil a été administrée à des sujets sains et des doses quotidiennes multiples jusqu'à 300 mg ont été administrées à des patients. Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à des doses plus faibles, mais l'incidence de survenue et la sévérité des effets indésirables étaient augmentées.

En cas de surdosage, des mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre si nécessaire. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance de l'avanafil car celui-ci est fortement lié aux protéines plasmatiques et il n'est pas éliminé dans les urines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments urologiques ; Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection. Code ATC: G04BE10

Mécanisme d'action

L'avanafil est un inhibiteur réversible, hautement sélectif et puissant de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par l'avanafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux du pénis. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus péniens, produisant ainsi une érection. L'avanafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que l'avanafil est hautement sélectif pour la PDE5. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur d'autres phosphodiesterases connues (plus de 100 fois que sur la PDE6; plus de 1 000 fois que sur les PDE4, PDE8 et PDE10; plus de 5.000 fois que sur les PDE2 et PDE7; plus de 10 000 fois que sur les PDE1, PDE3, PDE9 et PDE11). L'effet de l'avanafil est plus de 100 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, qui est présente dans la rétine et responsable de la phototransduction. La sélectivité de l'avanafil pour la PDE5 est environ 20 000 fois supérieure par rapport à celle pour la PDE3, une enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins ayant un rôle important car elle intervient dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Dans une étude de la pléthysmographie pénienne (RigiScan), l'avanafil 200 mg produisait des érections considérées comme suffisantes pour la pénétration (rigidité de 60 % au RigiScan) chez certains hommes dès 20 minutes après la prise du produit et la réponse générale à l'avanafil chez ces sujets était statistiquement significative par rapport au placebo, dans un intervalle de temps de 20 à 40 minutes.

Efficacité et sécurité clinique

Dans des études cliniques, l'avanafil a été évalué pour son effet sur la capacité d'hommes présentant une dysfonction érectile (DE) à obtenir et à maintenir une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. L'avanafil a été évalué dans 4 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, menées en groupes parallèles sur une durée allant jusqu'à 3 mois, dans la population générale des patients présentant une DE, chez des patients souffrant de diabète de type 1 ou de type 2 et de DE, ainsi que chez des patients présentant une DE à la suite d'une prostatectomie radicale avec préservation bilatérale des nerfs. La quatrième étude a évalué le début d'action de l'avanafil pour deux dosages (100 et 200 mg), en termes de proportion de tentatives sexuelles par patient ayant abouti à un rapport sexuel satisfaisant. Au total, 1774 patients ont reçu de l'avanafil, qui a été pris à la demande aux doses de 50 mg (une étude), 100 mg et 200 mg (quatre études), respectivement. Il a été demandé aux patients de prendre une dose du médicament à l'étude environ 30 minutes avant le début d'une activité sexuelle. Dans la quatrième étude, les patients ont été encouragés à tenter un rapport sexuel approximativement 15 minutes après la prise du produit, pour évaluer l'apparition de l'effet érectogène d'avanafil, au dosage de 100mg et 200mg à la demande.

De plus, un sous-groupe de patients a été inclus dans une étude d'extension ouverte, dans laquelle 493 patients ont reçu de l'avanafil pendant au moins 6 mois et 153 patients pendant au moins 12 mois. Les patients recevaient initialement une dose d'avanafil de 100 mg et pouvaient, à tout moment de l'étude, demander à ce que leur dose d'avanafil soit augmentée à 200 mg ou diminuée à 50 mg en fonction de leur réponse individuelle au traitement.

Dans toutes les études, il a été observé une amélioration statistiquement significative pour tous les critères d'évaluation principaux d'évaluation de l'efficacité pour les trois doses d'avanafil en comparaison avec le placebo. Ces différences ont été maintenues pendant le traitement de longue durée (selon les études dans la population générale des patients présentant une DE, chez les patients souffrant de diabète et de DE, et chez les hommes présentant une DE à la suite d'une prostatectomie radicale avec préservation bilatérale des nerfs, et dans une étude d'extension ouverte).

Dans la population générale des patients présentant une DE, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 47 %, 58 % et 59 % respectivement pour les groupes ayant reçu 50 mg, 100 mg et 200 mg d'avanafil, versus 28 % environ pour le placebo.

Chez les hommes souffrant soit d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 34 % et de 40 % respectivement pour les groupes ayant reçu 100 mg et 200 mg d'avanafil, versus 21 % environ pour le groupe placebo.

Chez les hommes présentant une DE à la suite d'une prostatectomie radicale avec préservation bilatérale des nerfs, le pourcentage moyen de tentatives ayant abouti à un rapport sexuel réussi était environ de 23 % et 26 % respectivement pour les groupes ayant reçu 100 mg et 200 mg d'avanafil, versus 9 % environ pour le placebo.

Dans l'étude d'évaluation du début d'action, avanafil a démontré une augmentation statistiquement significative du critère principal d'efficacité (pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par patient en fonction du temps après administration de la dose – SEP3) versus placebo, ayant abouti à un rapport sexuel satisfaisant dans 24.71% des tentatives pour la dose de 100mg et 28.18% pour la dose de 200mg approximativement 15 minutes après la prise du produit, versus 13.78% pour le placebo.

Pour l'ensemble des études pivots menées avec l'avanafil, le pourcentage de tentatives de rapports sexuels réussis était significativement plus élevé pour toutes les doses d'avanafil par comparaison avec le placebo, pour les tentatives à tous les intervalles de temps étudiés après la prise du produit.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Spedra dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication dysfonction érectile (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'avanafil est rapidement absorbé après une administration orale, avec un T_{max} médian de 30 à 45 minutes. Ses propriétés pharmacocinétiques sont proportionnelles à la dose sur l'ensemble de l'intervalle des doses recommandées. Il est éliminé essentiellement par la voie du métabolisme hépatique (principalement par le CYP3A4). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que le kétoconazole et le ritonavir) est associée à une augmentation de l'exposition plasmatique à l'avanafil (voir rubrique 4.5). L'avanafil présente une demi-vie terminale d'environ 6 à 17 heures.

Absorption

L'avanafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales observées sont atteintes en 0,5 à 0,75 heure après une prise orale à jeun. Lorsque l'avanafil est pris au cours d'un repas riche en graisses, la vitesse d'absorption est réduite, avec un délai moyen pour atteindre le T_{max} de 1,25 heure et une réduction moyenne de la C_{max} de 39 % (200 mg). Il n'y avait pas d'effet sur l'intensité de l'exposition (ASC). Les faibles variations de la C_{max} de l'avanafil sont d'une importance clinique minime.

Distribution

L'avanafil est lié à près de 99 % à des protéines plasmatiques. La liaison à des protéines est indépendante des concentrations totales en principe actif, de l'âge et des fonctions rénale et hépatique.

Il n'a pas été observé d'accumulation de l'avanafil dans le plasma pour la posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Sur la base de mesures de l'avanafil dans le sperme de volontaires sains, 45 à 90 minutes après sa prise, moins de 0,0002 % de la dose administrée peut apparaître dans le sperme des patients.

Biotransformation

L'avanafil est éliminé essentiellement par les isoenzymes CYP3A4 (voie majeure) et CYP2C9 (voie mineure) des microsomes hépatiques. Les concentrations plasmatiques des principaux métabolites circulants, M4 et M16, représentent respectivement 23 % et 29 % environ du composé parent. Le métabolite M4 présente un profil de sélectivité pour la phosphodiesterase similaire à celui de l'avanafil et une puissance d'inhibition *in vitro* pour la PDE5 égale à 18 % par rapport à celle de l'avanafil. Par conséquent, le métabolite M4 contribue à environ 4 % de l'activité pharmacologique totale. Le métabolite M16 était inactif sur la PDE5.

Élimination

L'avanafil est fortement métabolisé chez l'homme. Après une administration orale, l'avanafil est excrété sous forme de métabolites essentiellement dans les fèces (environ 63 % de la dose orale administrée) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 21 % de la dose orale administrée).

Autres populations spéciales

Sujets âgés

Chez les patients plus âgés (de 65 ans et plus), l'exposition était comparable à celle observée chez des patients plus jeunes (18 à 45 ans). Cependant, les données concernant des sujets de plus de 70 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 ml/min) et modérée (clairance de la créatinine ≥ 30 à < 50 ml/min), les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de 200 mg d'avanafil étaient inchangées. Il n'existe pas de données disponibles pour les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale en phase terminale sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère (Child Pugh classe A) présentaient une exposition comparable à celle de sujets dont la fonction hépatique est normale, après administration d'une dose unique de 200 mg d'avanafil.

L'exposition 4 heures après la prise de la dose était inférieure chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh classe B), par comparaison à celle de sujets dont la fonction hépatique est normale, après la prise de 200 mg d'avanafil. La concentration et l'exposition maximales étaient similaires à celles observées après l'administration d'une dose efficace d'avanafil de 100 mg à des sujets dont la fonction hépatique était normale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce menée chez le rat, une diminution de la fertilité et de la mobilité des spermatozoïdes, une modification des cycles d'ovulation et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux sont survenues à la dose de 1000 mg/kg/jour, une dose qui a également provoqué une toxicité chez les parents femelles et mâles traités. Aucun effet sur la fertilité ou sur les paramètres des spermatozoïdes n'a été noté à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (chez les rats mâles 9 fois l'exposition humaine, sur la base de l'ASC de la substance non liée à des protéines à la dose de 200 mg). Aucun effet sur les testicules lié au traitement n'a été observé chez les rats ou les souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 ou 1 000 mg/kg/jour pendant 2 ans, ni chez des chiens traités par l'avanafil pendant 9 mois à des expositions 110 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Chez les rattes gravides, aucun signe apparent de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé pour des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 15 fois la DMRH sur une base en mg/m² chez un sujet de 60 kg). À une dose toxique chez la mère de 1 000 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH sur une base mg/m²), il a été observé une diminution du poids des fœtus sans signes de tératogénicité. Chez des lapines gravides, il n'a été observé aucune tératogénicité, embryotoxicité ni fœtotoxicité pour des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (environ 23 fois la DMRH sur une base en mg/m²). Dans l'étude menée chez des lapins, la dose de 240 mg/kg/jour est toxique chez la mère.

Dans une étude du développement pré- et post-natal menée chez le rat, les ratons présentaient des diminutions persistantes du poids à la dose de 300 mg/kg/jour et plus (environ 15 fois la DMRH sur une base en mg/m²) et un retard du développement sexuel à la dose de 600 mg/kg/jour (environ 29 fois la DMRH sur une base en mg/m²).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Acide fumarique
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, faiblement substituée
Carbonate de calcium
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium de doses unitaires pré-découpées en boîtes de 4x1, 8x1 et 12x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 juin 2013
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
<http://www.ema.europa.eu>