

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Spedra, tabletten van 50 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 50 mg avanafil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.
Lichtgele ovale tabletten, aan één kant gemerkt met "50".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen.

Seksuele stimulatie is nodig, anders is Spedra niet effectief.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassen mannen

De aanbevolen dosis is 100 mg ongeveer 15 tot 30 minuten vóór de seksuele activiteit in te nemen naar behoefte (zie rubriek 5.1). Op basis van de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 200 mg of verlaagd tot 50 mg. De aanbevolen maximale dosisfrequentie is eenmaal daags. Seksuele stimulatie is nodig om een reactie op de behandeling te krijgen.

Speciale patiëntengroepen

Oudere mannen (≥ 65 jaar)

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over oudere patiënten van 70 jaar of ouder.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 30 ml/min). Spedra is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $<$ 30 ml/min) (zie rubriek 4.3 en 5.2). Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \geq 30 ml/min maar $<$ 80 ml/min) die meededen aan fase 3-onderzoeken, bleek Spedra minder werkzaam te zijn dan bij degenen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Spedra is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A of B) moeten de behandeling beginnen met de minimaal werkzame dosis en moeten de dosering aanpassen op basis van de verdraagbaarheid.

Gebruik bij mannen met diabetes

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij diabetespatiënten.

Pediatische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Spedra bij pediatische patiënten voor de indicatie erectiestoornissen.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van avanafil en krachtige CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir en telitromycine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.5).

Bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir en verapamil), mag de maximaal aanbevolen dosis avanafil niet meer dan 100 mg bedragen, toe te dienen met een tussenpoos van ten minste 48 uur (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Als Spedra wordt ingenomen met voedsel, kan het langer duren voordat het werkt dan wanneer het middel in nuchtere toestand wordt ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Voor patiënten die een vorm van organisch nitraat of stikstofmonoxidendonoren (zoals amylnitriet) gebruiken (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van fosfodi-esterase type 5 (PDE5) -inhibitoren, waaronder avanafil, met stimulators van guanylaatcyclase, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd aangezien het mogelijk kan leiden tot episodes van symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Artsen moeten rekening houden met het potentiële risico van seksuele activiteit bij patiënten met bestaande cardiovasculaire aandoeningen voordat ze Spedra voorschrijven.

Het gebruik van avanafil is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten die in de afgelopen zes maanden een myocardinfarct, beroerte of levensbedreigende aritmie hebben gehad;
- patiënten met in rust gemeten hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg) of hypertensie (bloeddruk > 170/100 mmHg);
- patiënten met instabiele angina, angina tijdens de geslachtsgemeenschap of decompensatio cordis geassocieerd met klasse 2 of hoger van de New York Heart Association;
- patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C);
- patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min);
- patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION), ongeacht of dit vooraf gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer (zie rubriek 4.4);
- patiënten met bekende erfelijke degeneratieve retinaaandoeningen;
- patiënten die krachtige CYP3A4-remmers gebruiken (zoals ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromycine, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, saquinavir en telitromycine) (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat farmacologische behandeling wordt overwogen moeten de medische voorgeschiedenis en de bevindingen van een lichamelijk onderzoek worden bestudeerd om de diagnose erectiestoornis te kunnen stellen en de mogelijke onderliggende oorzaken vast te stellen.

Cardiovasculaire status

Artsen moeten rekening houden met de cardiovasculaire status van hun patiënten voordat wordt begonnen met de behandeling van erectiestoornissen aangezien seksuele activiteit enige mate van hartrisiko met zich meebrengt (zie rubriek 4.3). Avanafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, met als gevolg een lichte en tijdelijke daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.5), en versterkt daardoor het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3). Patiënten met obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel, bijv. aortastenose en idiopathische hypertrofische subaortische stenose, kunnen gevoelig zijn voor de werking van vasodilatoren, waaronder PDE5-remmers.

Priapisme

Patiënten die erecties krijgen die vier uur of langer aanhouden (priapisme), moeten geïnstrueerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met een arts. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan penisweefsel beschadigd raken en blijvend verlies van potentie optreden. Er moet voorzichtigheid worden betracht bij gebruik van avanafil bij patiënten met anatomische misvormingen van de penis (zoals angulatie, caverneuze fibrose of de ziekte van Peyronie) en bij patiënten met aandoeningen die hen gevoelig maken voor priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Visusproblemen

Er zijn visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van niet-arterieel anterior ischemisch oogzenuwlijden (NAION) gemeld in verband met de inname van PDE5-remmers. De patiënt moet worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Spedra stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Effect op de bloedingstijd

Uit *in-vitro*-onderzoek met menselijke bloedplaatjes blijkt dat PDE5-remmers zelf geen effect hebben op de aggregatie van bloedplaatjes, maar bij supratherapeutische doses versterken zij het anti-aggregatie-effect van de stikstofoxidedonor natriumnitroprusside. Bij mensen blijken PDE5-remmers alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur geen effect te hebben op de bloedingstijd.

Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van avanafil bij patiënten met bloedingsstoornissen of een actief ulcus pepticum. Daarom dient inname van avanafil door deze patiënten alleen te geschieden na een zorgvuldige baten-risicobeoordeling.

Vermindering of plotseling verlies van gehoor

Patiënten moet worden geadviseerd te stoppen met het gebruik van PDE5-remmers, waaronder avanafil, en onmiddellijk een arts te raadplegen indien een plotselinge vermindering of verlies van gehoor optreedt. Deze voorvallen, die gepaard kunnen gaan met tinnitus en duizeligheid, zijn gemeld in de tijdsspanne waarin PDE5-remmers gebruikt werden. Het is onmogelijk na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met het gebruik van PDE5-remmers of met andere factoren.

Gelijktijdig gebruik van alfablokkers

Gelijktijdig gebruik van alfablokkers en avanafil kan bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie als gevolg van het additieve vaatverwijdende effect (zie rubriek 4.5). Het hiernavolgende dient te worden overwogen:

- Patiënten dienen stabiel te zijn met een behandeling met alfablokkers voordat wordt begonnen met de behandeling met Spedra. Patiënten die hemodynamisch instabiel zijn bij behandeling met alleen een alfablokker lopen een verhoogd risico op symptomatische hypotensie wanneer ze gelijktijdig avanafil gebruiken.
- Bij patiënten die stabiel zijn met een behandeling met alfablokkers, moet de behandeling met avanafil worden gestart met de laagste dosis van 50 mg.
- Bij patiënten die reeds een optimale dosis Spedra krijgen, moet de behandeling met alfablokkers worden gestart met de laagste dosis. Een stapsgewijze verhoging van de dosis alfablokkers kan in verband worden gebracht met een verdere daling van de bloeddruk bij gebruik van avanafil.
- De veiligheid van het gecombineerde gebruik van avanafil en alfablokkers kan worden beïnvloed door andere variabelen, waaronder intravasculaire volumedepletie en andere anti-hypertensiva.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van avanafil en krachtige CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van Spedra en andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Patiënten moet worden geadviseerd Spedra niet in te nemen in combinatie met dergelijke middelen.

Gelijktijdig gebruik van alcohol

Alcoholconsumptie in combinatie met avanafil verhoogt mogelijk het risico op symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). Patiënten moet erop worden gewezen dat gelijktijdig gebruik van avanafil en alcohol het risico op hypotensie, duizeligheid of syncope kan vergroten. Artsen moeten patiënten ook informeren over wat zij moeten doen in geval van verschijnselen van orthostatische hypotensie.

Niet-onderzochte patiëntengroepen

Avanafil is niet beoordeeld bij patiënten met erectiestoornissen als gevolg van ruggenmergbeschadiging of andere neurologische stoornissen en bij proefpersonen met ernstige nier- of leverfunctiestoornis.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Risico op farmacodynamische interacties met avanafil

Nitraten

Avanafil bleek het hypotensieve effect van nitraten te versterken ten opzichte van placebo bij gezonde proefpersonen. Men denkt dat dit komt door het gecombineerde effect van nitraten en avanafil op de stikstofmonoxide/cGMP-route. De toediening van avanafil aan patiënten die een vorm van organisch nitraat of stikstofmonoxidendonoren (zoals amylnitriet) gebruiken, is daarom gecontra-indiceerd. Als binnen 12 uur nadat een patiënt avanafil heeft gebruikt nitraat wordt toegediend omdat dit medisch noodzakelijk wordt geacht in een levensbedreigende situatie, vergroot dit de kans op een significante en potentieel gevaarlijke daling van de bloeddruk. Als dergelijke omstandigheden zich voordoen, mogen nitraten alleen worden toegediend onder nauwlettend medisch toezicht met passende hemodynamische controle (zie rubriek 4.3).

Geneesmiddelen die de systemische bloeddruk doen dalen

Als vasodilator veroorzaakt avanafil een daling van de systemische bloeddruk. Als Spedra wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel dat een daling van de systemische bloeddruk veroorzaakt, kunnen de additieve effecten leiden tot symptomatische hypotensie (bijv. duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, syncope of bijna-syncope). In klinische fase III-proeven werden geen voorvallen van "hypotensie" maar wel incidentele episodes van "duizeligheid" waargenomen (zie rubriek 4.8). Er werd één geval van "syncope" waargenomen bij placebo en één episode bij toediening van 100 mg avanafil in klinische fase III-proeven.

Patiënten met obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel (bijv. aortastenose en idiopathische hypertrofische subaortische stenose) en patiënten met een ernstig verstoorde autonome controle van de bloeddruk kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de werking van vasodilatoren, waaronder avanafil (zie rubriek 4.4).

Alfablokkers

Hemodynamische interacties met doxazosine en tamsulosine werden onderzocht in een cross-overproef over twee perioden bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten die een stabiele behandeling met doxazosine toegediend kregen, was de placebogecorrigeerde gemiddelde maximale daling van de systolische bloeddruk, gemeten in staande en liggende positie, na toediening van avanafil respectievelijk 2,5 mmHg en 6,0 mmHg. In totaal traden bij 7 van de 24 proefpersonen na toediening van avanafil waarden of dalingen ten opzichte van de uitgangswaarde op die van potentiële klinische significantie waren (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die een stabiele behandeling met tamsulosine toegediend kregen, was de placebogecorrigeerde gemiddelde maximale daling van de systolische bloeddruk, gemeten in staande en liggende positie, na toediening van avanafil respectievelijk 3,6 mmHg en 3,1 mmHg en bij 5 van de 24 proefpersonen traden na toediening van avanafil waarden of dalingen ten opzichte van de uitgangswaarde op die van potentiële klinische significantie waren (zie rubriek 4.4).

Anti-hypertensiva anders dan alfablokkers

Er werd een klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van avanafil op de versterking van het bloeddrukverlagende effect van geselecteerde anti-hypertensiva (amlodipine en enalapril) te beoordelen. De resultaten toonden een gemiddelde maximale daling van de bloeddruk, gemeten in liggende positie, van 2/3 mmHg ten opzichte van placebo met enalapril en 1/-1 mmHg met amlodipine bij gelijktijdige toediening van avanafil. Alleen met enalapril en avanafil was er sprake van een statistisch significant verschil in de maximale daling van de diastolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, ten opzichte van de uitgangswaarde. Vier uur na toediening van avanafil was deze teruggekeerd naar de uitgangswaarde. In beide cohorten trad bij één proefpersoon een daling van de bloeddruk op zonder symptomen van hypotensie. Deze verdween binnen een uur. Avanafil had geen effect op de farmacokinetiek van amlodipine, maar amlodipine veroorzaakte een stijging van de maximale en totale blootstelling aan avanafil met respectievelijk 28% en 60% (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Alcoholconsumptie in combinatie met avanafil verhoogt mogelijk het risico op symptomatische hypotensie. In een drieweg-cross-overonderzoek met een enkelvoudige dosis waarin gezonde proefpersonen werden beoordeeld, was de gemiddelde maximale daling van de diastolische bloeddruk significant sterker na toediening van avanafil in combinatie met alcohol dan na toediening van alleen avanafil (3,2 mmHg) of alleen alcohol (5,0 mmHg) (zie rubriek 4.4).

Andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van avanafil met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht (zie rubriek 4.4).

Effecten van andere stoffen op avanafil

Avanafil is een substraat van CYP3A4 en wordt vooral gemetaboliseerd door CYP3A4. Studies hebben aangetoond dat geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, de blootstelling aan avanafil kunnen verhogen (zie rubriek 4.2).

CYP3A4-remmers

Bij gebruik van ketoconazol (400 mg per dag), een selectieve en zeer krachtige CYP3A4-remmer, trad een drievoudige stijging van de C_{max} en een veertienvoudige stijging van de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis avanafil 50 mg op en werd de halfwaardetijd van avanafil tot ongeveer negen uur verlengd. Bij gebruik van ritonavir (600 mg tweemaal daags), een zeer krachtige CYP3A4-remmer die ook CYP2C9 remt, trad een ongeveer tweevoudige stijging van de C_{max} en een ongeveer dertienvoudige stijging van de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis avanafil 50 mg op en werd de halfwaardetijd van avanafil tot ongeveer negen uur verlengd. Van andere krachtige CYP3A4-remmers (bijv. itraconazol, voriconazol, claritromycine, nefazodon, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir en telitromycine) zou een vergelijkbaar effect verwacht kunnen worden. Daarom is gelijktijdige toediening van avanafil en krachtige CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Bij gebruik van erytromycine (500 mg tweemaal daags), een matige CYP3A4-remmer, trad een ongeveer tweevoudige stijging van de C_{max} en een ongeveer drievoudige stijging van de blootstelling (AUC) van een enkelvoudige dosis avanafil 200 mg op en werd de halfwaardetijd van avanafil tot ongeveer acht uur verlengd. Van andere matige CYP3A4-remmers (amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir en verapamil) zou een vergelijkbaar effect verwacht kunnen worden. Daarom is de maximaal aanbevolen dosis avanafil 100 mg per 48 uur voor patiënten die gelijktijdig matige CYP3A4-remmers toegediend krijgen (zie rubriek 4.2).

Er zijn weliswaar geen specifieke interacties onderzocht, maar andere CYP3A4-remmers, waaronder grapefruitsap (pompelmoessap), zouden de blootstelling aan avanafil vermoedelijk verhogen. Patiënten moet worden geadviseerd in de 24 uur vóór inname van avanafil geen grapefruitsap (pompelmoessap) te nuttigen.

CYP3A4-substraat

Bij gebruik van amlodipine (5 mg per dag) trad een stijging op van ongeveer 28% van de C_{max} en ongeveer 60% van de AUC van een enkelvoudige dosis avanafil 200 mg. Deze veranderingen worden niet als klinisch significant beschouwd. Er was geen effect van een enkelvoudige dosis avanafil op het plasmagehalte van amlodipine.

Specifieke interacties van avanafil met rivaroxaban en apixaban (beide CYP3A4-substraten) zijn weliswaar niet onderzocht, maar interacties worden niet verwacht.

Cytochroom P450-inductoren

Het potentiële effect van CYP-inductoren, vooral CYP3A4-inductoren (bijv. bosentan, carbamazepine, efavirenz, fenobarbital en rifampicine) op de farmacokinetiek en werkzaamheid van avanafil werd niet beoordeeld. Het gelijktijdig gebruik van avanafil en een CYP-inductor wordt niet aanbevolen aangezien dit de werkzaamheid van avanafil kan verlagen.

Effecten van avanafil op andere geneesmiddelen

Cytochroom P450-remming

In-vitro-onderzoeken met humane levermicrosomen met avanafil toonden aan dat het risico op geneesmiddeleninteracties met CYP1A1/2, 2A6, 2B6 en 2E1 verwaarloosbaar is. Verder vertoonden de metabolieten van avanafil (M4, M16 en M27) een minimale remming van de CYP's 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat avanafil een significant effect heeft op andere geneesmiddelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd.

De *in-vitro*gegevens wezen wel op potentiële interacties van avanafil met de CYP's 2C19, 2C8/9, 2D6 en 3A4, maar in aanvullende klinische onderzoeken met omeprazol, rosiglitazon en desipramine zijn geen klinisch relevante interacties met de CYP's 2C19, 2C8/9 en 2D6 waargenomen.

Cytochroom P450-inductie

De potentiële inductie van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 door avanafil zoals beoordeeld in *in-vitro*-onderzoek met primaire humane hepatocyten bracht geen potentiële interactie bij klinisch relevante concentraties aan het licht.

Transporters

Uit resultaten van *in-vitro*-onderzoeken bleek dat er een matig risico is dat avanafil fungeert als P-gp-substraat en P-gp-remmer met digoxine als substraat bij concentraties die lager zijn dan de berekende intestinale concentratie. Het is niet bekend in hoeverre avanafil het transport van andere door P-gp gemedieerde geneesmiddelen kan hinderen.

Gebaseerd op *in-vitro*gegevens zou avanafil bij klinische relevante concentraties een inhibitor van BCRP kunnen zijn. Bij klinisch relevante concentraties is avanafil geen inhibitor van OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 en BSEP.

Het effect van avanafil op andere transporters is niet bekend.

Riociguat

Preklinisch onderzoek heeft een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aangetoond wanneer PDE5-inhibitoren gecombineerd werden met riociguat. In klinische studies werd aangetoond dat riociguat het hypotensief effect van PD5-inhibitoren versterkt. Er was in de onderzochte populatie geen bewijs voor een gunstig klinisch effect als gevolg van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-inhibitoren, waaronder avanafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Spedra is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avanafil bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van het embryo of de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avanafil tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 200 mg avanafil.

In een klinisch onderzoek, uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en volwassen mannen met lichte erectiestoornissen, werd dagelijkse orale toediening van 100 mg avanafil over een periode van 26 weken niet geassocieerd met ongewenste effecten op de concentratie, de hoeveelheid, de motiliteit of de morfologie van het sperma.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Spedra heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gemeld in het klinisch onderzoek met avanafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op Spedra reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Spedra is gebaseerd op 2566 proefpersonen die tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma werden blootgesteld aan avanafil. De meest voorkomende bijwerkingen die in klinische onderzoeken werden gemeld waren hoofdpijn, flushing, neus- en sinusverstopping, en rugpijn. Over het geheel genomen traden ongewenste voorvallen en bijwerkingen bij proefpersonen die met avanafil werden behandeld, vaker op bij personen met een Body Mass Index (BMI) < 25 (proefpersonen met een normale BMI).

In het langlopende klinische onderzoek nam het percentage patiënten dat last had van bijwerkingen, af bij langere blootstelling.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

In onderstaande tabel staan de bijwerkingen die werden waargenomen in placebogecontroleerde klinische proeven volgens de MedDRA-frequentie-indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, < $1/10$), soms ($\geq 1/1000$, < $1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, < $1/1000$), zeer zelden (< $1/10000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen (voorkeursterm volgens MedDRA)			
Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			Influenza Nasofaryngitis
Immuunsysteemaandoeningen			Seizoensgebonden allergie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Jicht
Psychische stoornissen			Slapeloosheid Premature ejaculatie Inadequaat affect
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid Slaperigheid Sinushoofdpijn	Psychomotorische hyperactiviteit
Oogaandoeningen		Wazig zien	
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	Angina pectoris Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Flushing	Opvliegers	Hypertensie Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	Neusverstopping	Sinusverstopping Inspanningsdyspneu	Rhinorrhoea Congestie van de bovenste luchtwegen Epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen		Dyspepsie Misselijkheid Braken Abdominaal ongemak	Droge mond Gastritis Lage buikpijn Diarree
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn Spierstijfheid	Pijn in de flank Myalgie Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen			Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Penisaandoening Spontane peniserectie Genitale pruritus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Asthenie Pijn op de borst Influenza-achtige ziekte Perifeer oedeem
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymwaarden Afwijkend electrocardiogram Verhoogde hartslag	Verhoogde bloeddruk Bloed in urine Hartruis Verhoogd prostaatspecifiek antigeen Gewichtstoename Verhoogde bilirubinespiegel in het bloed Verhoogde creatininespiegel in het bloed Verhoogde lichaamstemperatuur

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen die werden waargenomen bij andere PDE5-remmers

Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) en plotseling verlies van gehoor zijn gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen van en bij klinische proeven met andere PDE5-remmers. Er werden geen gevallen gemeld tijdens klinische proeven met avanafil

(zie rubriek 4.4.).

Priapisme werd gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen van en bij klinische proeven met andere PDE5-remmers. Er werden geen gevallen gemeld tijdens klinische proeven met avanafil.

Hematurie, hematospermie en penisbloeding werden gemeld in een klein aantal gevallen na het in de handel brengen van en bij klinische proeven met andere PDE5-remmers.

Hypotensie werd gemeld na het in de handel brengen bij gebruik van andere PDE5-remmers, en duizeligheid, een symptoom dat doorgaans wordt veroorzaakt door een verlaagde bloeddruk, werd gemeld tijdens klinische proeven met avanafil (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

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

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Gezonde proefpersonen kregen een enkelvoudige dosis tot 800 mg avanafil toegediend en patiënten kregen meermalige doses tot 300 mg. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij lagere doses, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie.

Bij overdosering moeten de gebruikelijke ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van avanafil waarschijnlijk niet kunnen versnellen, aangezien avanafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen.
ATC-code: G04BE10.

Werkingsmechanisme

Avanafil is een zeer selectieve en krachtige reversibele remmer van cyclisch guanosinemonofosfaat-specifieke (cGMP-specifieke) fosfodi-esterase type 5. Wanneer de lokale stikstofmonoxideafgifte door seksuele stimulatie in gang wordt gezet, veroorzaakt de remming van PDE5 door avanafil een verhoogde concentratie cGMP in het corpus cavernosum van de penis. Dit resulteert in ontspanning van het gladde spierweefsel en de instroming van bloed in het penisweefsel, met als gevolg een erectie. Avanafil heeft geen effect zonder seksuele stimulatie.

Farmacodynamische effecten

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat avanafil zeer selectief is voor PDE5. Het effect op PDE5 is sterker dan dat op andere bekende fosfodi-esterasen (> 100-voudig voor PDE6; > 1 000-voudig voor PDE4, PDE8 en PDE10; > 5 000-voudig voor PDE2 en PDE7; > 10 000-voudig voor PDE1, PDE3, PDE9 en PDE11). Het effect van avanafil op PDE5 is meer dan 100 maal sterker dan dat op PDE6, dat betrokken is bij de fototransductie in de retina. De ongeveer 20 000-voudige selectiviteit voor PDE5 ten opzichte van PDE3, een enzym dat in het hart en de bloedvaten voorkomt, is belangrijk omdat PDE3 betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

In een penisplethysmografie-onderzoek (RigiScan) resulteerde avanafil 200 mg bij sommige mannen 20 minuten na toediening al in een erectie die voldoende werd geacht voor penetratie (60% stijfheid volgens RigiScan), en de totale respons van deze proefpersonen op avanafil was statistisch significant ten opzichte van placebo in het tijdsinterval van 20-40 minuten.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het effect van avanafil op het vermogen van mannen met erectiestoornissen om een erectie te krijgen en te behouden die voldoende is voor bevredigende seksuele activiteit, werd in klinische proeven beoordeeld. Avanafil werd beoordeeld in vier gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde proeven met parallelle groepen met een duur tot drie maanden in de algemene populatie met erectiestoornissen, bij patiënten met type 1- of type 2-diabetes en erectiestoornissen en bij patiënten met erectiestoornissen na bilaterale zenuwsparende radicale prostatectomie. De vierde studie onderzocht de start van werking van twee doses avanafil (100 en 200 mg) uitgedrukt als per-subject aandeel van seksuele pogingen die resulteerden in een bevredigende voltooiing van de geslachtsgemeenschap. In totaal kregen 1774 patiënten avanafil, dat naar behoefte werd ingenomen in respectievelijke doses van 50 mg (één studie), 100 mg en 200 mg (vier studies). De patiënten kregen de instructie om ongeveer 30 minuten voor aanvang van seksuele activiteit één dosis onderzoeksgeneesmiddel in te nemen. In de vierde studie werden patiënten aangemoedigd om te trachten geslachtsgemeenschap te hebben ongeveer 15 minuten na inname van de dosis, om de start van het erectogene effect van avanafil te beoordelen. Doses van 100 en 200 mg avanafil werden naar behoefte genomen.

Bovendien werd een subgroep patiënten opgenomen in een open-label verlengingsonderzoek waarbij 493 patiënten gedurende ten minste zes maanden en 153 patiënten gedurende ten minste twaalf maanden avanafil kregen. De patiënten kregen eerst avanafil 100 mg en konden op enig moment tijdens de proef verzoeken om verhoging van de dosis avanafil tot 200 mg of verlaging tot 50 mg op basis van de individuele reactie op de behandeling.

In alle proeven werd voor de drie doses avanafil een statistisch significante verbetering van alle primaire werkzaamheidsparameters waargenomen ten opzichte van placebo. Deze verschillen hielden aan bij langdurige behandeling (zoals aangetoond in de studies bij de algemene populatie met erectiestoornissen, bij patiënten met diabetes en erectiestoornissen en bij mannen met erectiestoornissen na bilaterale zenuwsparende radicale prostatectomie en in het open-label extensie-onderzoek).

In de algemene populatie met erectiestoornissen was het gemiddelde percentage geslaagde pogingen tot geslachtsgemeenschap ongeveer 47%, 58% en 59% voor de groepen die respectievelijk avanafil 50 mg, 100 mg en 200 mg kregen ten opzichte van ongeveer 28% voor placebo.

Bij mannen met of type 1- of type 2-diabetes mellitus was het gemiddelde percentage geslaagde pogingen tot geslachtsgemeenschap ongeveer 34% en 40% voor de groepen die respectievelijk avanafil 100 mg en 200 mg kregen ten opzichte van ongeveer 21% voor de placebogroep.

Bij mannen met erectiestoornissen na bilaterale zenuwsparende radicale prostatectomie was het gemiddelde percentage geslaagde pogingen tot geslachtsgemeenschap ongeveer 23% en 26% voor de groepen die respectievelijk avanafil 100 mg en 200 mg toegediend kregen ten opzichte van ongeveer 9% voor placebo.

In de studie "Time to onset", toonde avanafil een statistisch significante verbetering in de primaire werkzaamheidsvariabele (gemiddeld per-subject aandeel van succesvolle antwoorden in functie van de tijd na inname van de dosis, op het Sexual Encounter Profile 3 - SEP3) vergeleken met placebo, met als resultaat een succesvolle geslachtsgemeenschap in 24,71% van de pogingen met de dosis van 100 mg en 28,18% met de dosis van 200 mg ongeveer 15 minuten na inname van de dosis vergeleken met 13,78% met placebo.

Binnen alle hoofdonderzoeken met avanafil was het percentage geslaagde pogingen tot geslachtsgemeenschap voor alle doses avanafil significant hoger ten opzichte van placebo. Dit gold voor pogingen op alle onderzochte tijdsintervallen na toediening.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spedra in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Avanafil wordt na orale toediening snel geabsorbeerd. De mediane T_{max} wordt binnen 30 tot 45 minuten bereikt. De farmacokinetiek van avanafil is dosisproportioneel binnen het aanbevolen dosisbereik. Het wordt voornamelijk geëlimineerd door middel van levermetabolisme (vooral CYP3A4). Het gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol en ritonavir) wordt in verband gebracht met een verhoogde plasmablootstelling van avanafil (zie rubriek 4.5). Avanafil heeft een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6-17 uur.

Absorptie

Avanafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale waargenomen plasmaconcentraties worden bereikt binnen 0,5 tot 0,75 uur na orale toediening in nuchtere toestand. Wanneer avanafil wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd, vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de T_{max} van 1,25 uur en een gemiddelde daling van de C_{max} van 39% (200 mg). Er was geen effect op de mate van blootstelling (AUC). De kleine veranderingen in avanafil C_{max} worden nauwelijks klinisch significant geacht.

Distributie

Avanafil is voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten. De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van de werkzame stof, leeftijd en nier- en leverfunctie. Avanafil bleek zich niet in plasma op te hopen wanneer het wordt toegediend met een dosis van 200 mg tweemaal daags gedurende zeven dagen. Bij metingen van avanafil in het sperma van gezonde vrijwilligers 45-90 minuten na inname, bleek minder dan 0,0002% van de toegediende dosis te worden aangetroffen in het sperma.

Biotransformatie

Avanafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De plasmaconcentraties van de belangrijkste circulerende metabolieten, M4 en M16, zijn respectievelijk ongeveer 23% en 29% van die van de moederverbinding. Het fosfodi-esterase-selectiviteitsprofiel van de metaboliet M4 is vergelijkbaar met dat van avanafil en heeft *in vitro* een remmend vermogen voor PDE5 van ongeveer 18% van dat van avanafil. M4 vormt daardoor ongeveer 4% van de totale farmacologische activiteit. De metaboliet M16 was inactief tegen PDE5.

Eliminatie

Avanafil wordt bij mensen in hoge mate gemetaboliseerd. Na orale toediening wordt avanafil voor het grootste deel als metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 63% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 21% van de oraal toegediende dosis).

Andere speciale patiëntengroepen

Oudere mannen

Bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) was de blootstelling vergelijkbaar met die bij jongere patiënten (18-45 jaar). Er zijn echter slechts beperkte gegevens beschikbaar over patiënten die ouder zijn dan 70 jaar.

Nierfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte (creatinineklaring ≥ 50 - < 80 ml/min) en matige (creatinineklaring ≥ 30 - < 50 ml/min) nierfunctiestoornis was de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van 200 mg avanafil niet gewijzigd. Er zijn geen gegevens bekend met betrekking tot proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen die hemodialyse ondergaan.

Leverfunctiestoornis

Bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) was de blootstelling vergelijkbaar met die van proefpersonen met een normale leverfunctie bij toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg avanafil.

De blootstelling vier uur na toediening van 200 mg avanafil was lager bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. De maximale concentratie en blootstelling waren vergelijkbaar met die van proefpersonen met een normale leverfunctie na toediening van een werkzame dosis van 100 mg avanafil.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en de vroege ontwikkeling van het embryo bij ratten traden daling van de vruchtbaarheid en motiliteit van het sperma, veranderde oestruscycli en een hoger percentage afwijkend sperma op bij 1000 mg/kg/dag, een dosering die bij de behandelde mannetjes en vrouwtjes ook parenterale toxiciteit veroorzaakte. Er werd geen effect op de vruchtbaarheid of spermaparameters waargenomen bij doses tot 300 mg/kg/dag (bij mannetjesratten negen keer de menselijke blootstelling op basis van ongebonden AUC bij een dosis van 200 mg). Er waren geen behandelingsgerelateerde testiculaire bevindingen bij muizen en ratten die gedurende twee jaar werden behandeld met doses tot 600 of 1000 mg/kg/dag, en geen testiculaire bevindingen bij honden die gedurende negen maanden werden behandeld met avanafil bij blootstellingen van 110 keer de menselijke blootstelling bij de maximaal aanbevolen dosering voor de mens (MRHD).

Bij drachtige ratten werd geen teratogeniciteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit aangetoond bij doses tot 300 mg/kg/dag (ongeveer 15 keer de MRHD op basis van mg/m² bij een proefpersoon van 60 kg). Bij een maternaal toxische dosis van 1 000 mg/kg/dag (ongeveer 49 keer de MRHD op basis van mg/m²) werd een lager foetaal lichaamsgewicht zonder tekenen van teratogeniciteit waargenomen. Bij drachtige konijnen werd geen teratogeniciteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit waargenomen bij doses tot 240 mg/kg/dag (ongeveer 23 keer de MRHD op basis van mg/m²). In het onderzoek met konijnen werd maternale toxiciteit waargenomen bij 240 mg/kg/dag.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertoonden jongen een aanhoudende daling van het lichaamsgewicht bij 300 mg/kg/dag en hoger (ongeveer 15 keer de MRHD op basis van mg/m²) en een vertraagde geslachtsontwikkeling bij 600 mg/kg/dag (ongeveer 29 keer de MRHD op basis van mg/m²).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Fumaarzuur
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, laag-gesubstitueerd
Calciumcarbonaat
Magnesiumstearaat
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/aluminium of PVC/PVDC/aluminium geperforeerde unidosis blisterverpakking in doosjes van 4x1, 8x1 en 12x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 juni 2013
Datum van laatste verlenging: 23 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).