

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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 téli-thromycine) 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 téliithromycine) (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 artéritique (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 gastroduodéal évolutif. Par conséquent, l'avanafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/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 la ligne 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'aprèpitant, 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
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'avafil (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'avafil.

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'avafil (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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une dose unique allant jusqu'à 800 mg d'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que l'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil 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'avafil, 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'avafil, 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'avafil pendant au moins 6 mois et 153 patients pendant au moins 12 mois. Les patients recevaient initialement une dose d'avafil de 100 mg et pouvaient, à tout moment de l'étude, demander à ce que leur dose d'avafil 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'avafil 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'avafil, 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'avafil, 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'avafil, versus 9 % environ pour le placebo.

Dans l'étude d'évaluation du début d'action, avafil 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'avafil, le pourcentage de tentatives de rapports sexuels réussis était significativement plus élevé pour toutes les doses d'avafil 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'avafil 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'avafil (voir rubrique 4.5). L'avafil présente une demi-vie terminale d'environ 6 à 17 heures.

Absorption

L'avafil 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'avafil 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'avafil sont d'une importance clinique minimale.

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 RENOUELEMENT 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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'avanafil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «100» 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 de 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 téli-thromycine) 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 téliithromycine) (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 artéritique (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 gastroduodéal évolutif. Par conséquent, l'avanafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/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 la ligne 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'aprèpitant, 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
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 Edème 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration](#) – [voir Annexe V](#).

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 2x1, 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/1/13/841/004-007
EU/1/13/841/015-018

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg d'avanafil.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés jaune pâle de forme ovale, avec «200» 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 téliromycine) 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 artéritique (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 gastroduodéal 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 la ligne 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 téli-thromycine), 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 fosampnénavir 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 des

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
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 Edème 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

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 phosphodiésterase 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 phosphodiésterases 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 (p 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 2x1, 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/1/13/841/008-011
EU/1/13/841/019-022

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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

ou

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7), de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 50 mg comprimés
avanafil

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 50 mg d'avanafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4x1 comprimés
8x1 comprimés
12x1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/13/841/001 4x1 comprimés
EU/1/13/841/002 8x1 comprimés
EU/1/13/841/003 12x1 comprimés
EU/1/13/841/012 4x1 comprimés
EU/1/13/841/013 8x1 comprimés
EU/1/13/841/014 12x1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Spedra 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 50 mg comprimés
avanafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini Luxembourg

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 100 mg comprimés
avanafil

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 100 mg d'avanafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2x1 comprimés
4x1 comprimés
8x1 comprimés
12x1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/13/841/004 2x1 comprimés
EU/1/13/841/005 4x1 comprimés
EU/1/13/841/006 8x1 comprimés
EU/1/13/841/007 12x1 comprimés
EU/1/13/841/015 2x1 comprimés
EU/1/13/841/016 4x1 comprimés
EU/1/13/841/017 8x1 comprimés
EU/1/13/841/018 12x1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Spedra 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 100 mg comprimés
avanafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini Luxembourg

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 200 mg comprimés
avanafil

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 200 mg d'avanafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4x1 comprimés
8x1 comprimés
12x1 comprimés
2x1 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/13/841/008 4x1 comprimés
EU/1/13/841/009 8x1 comprimés
EU/1/13/841/010 12x1 comprimés
EU/1/13/841/011 2x1 comprimés
EU/1/13/841/019 2x1 comprimés
EU/1/13/841/020 4x1 comprimés
EU/1/13/841/021 8x1 comprimés
EU/1/13/841/022 12x1 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Spedra 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spedra 200 mg comprimés
avanafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Menarini Luxembourg

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Spedra 50 mg comprimés

Avanafil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra
3. Comment prendre Spedra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spedra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé?

Spedra contient le principe actif avanafil, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Spedra est un traitement destiné à l'homme adulte souffrant de dysfonction érectile (également appelée impuissance). C'est un état dans lequel vous ne pouvez pas obtenir ou maintenir une érection ferme du pénis suffisante pour une activité sexuelle.

Spedra agit en permettant aux vaisseaux sanguins de votre pénis de se relâcher. Cela augmente l'afflux de sang dans votre pénis et l'aide à rester dur et en érection, lorsque vous êtes dans un état d'excitation sexuelle. Spedra ne guérit pas votre maladie.

Il est important de noter que Spedra agit uniquement si vous êtes sexuellement stimulé. Vous devrez quand même engager les préliminaires avec votre partenaire pour vous préparer à l'activité sexuelle, comme vous le feriez si vous n'utilisiez pas de médicament pour vous aider.

Spedra ne vous aidera pas si vous ne souffrez pas de dysfonction érectile. Spedra n'est pas destiné aux femmes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra?

Ne prenez jamais Spedra:

- si vous êtes allergique à l'avanafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous prenez des médicaments qui sont des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), comme du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et faire baisser fortement votre pression artérielle
- si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir
- si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que: kétoconazole, itraconazole ou voriconazole ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télichromycine
- si vous avez un problème cardiaque grave
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque au cours des 6 derniers mois
- si vous avez une pression artérielle faible ou élevée non contrôlée par des médicaments
- si vous avez une douleur dans la poitrine (angine de poitrine) ou qui survient dans votre poitrine pendant vos rapports sexuels
- si vous souffrez d'un problème grave du foie ou des reins
- si vous avez une perte de vision à un œil parce que votre œil ne reçoit pas suffisamment de sang (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique [NOIAN])
- si certains problèmes des yeux graves sont fréquents dans votre famille (tels qu'une rétinite pigmentaire)
- si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons) et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons secondaire à des caillots sanguins). Il a été démontré que les inhibiteurs de la PDE5 augmentent l'effet hypotenseur de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute parlez-en à votre médecin.

Ne prenez pas Spedra si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra:

- si vous avez un problème cardiaque; il peut être risqué pour vous d'avoir des rapports sexuels
- si vous souffrez de priapisme, qui est une érection persistante qui dure 4 heures ou plus; cela peut se produire chez les hommes atteints de maladies telles la drépanocytose, le myélome multiple ou la leucémie)
- si vous avez une malformation anatomique du pénis (par exemple une angulation, la maladie de La Peyronie ou une sclérose des corps caverneux)
- si vous avez un trouble quelconque du saignement ou un ulcère gastroduodéal.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Problèmes de vue ou d'audition

Certains hommes prenant des médicaments comme Spedra ont eu des problèmes de vue et d'audition – voir «Effets indésirables graves» à la rubrique 4, pour plus de détails. On ne sait pas si ces problèmes sont directement liés à Spedra, à d'autres maladies que vous pouvez avoir ou à une association de plusieurs facteurs.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision ou si votre vision est déformée ou altérée pendant que vous prenez Spedra, arrêtez de prendre Spedra et contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Spedra ne doit pas être utilisé par les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Spedra

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Spedra peut modifier la manière dont d'autres médicaments agissent. D'autres médicaments peuvent aussi modifier la manière dont Spedra agit.

En particulier, informez votre médecin et ne prenez pas Spedra si vous prenez des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), tels que du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et sérieusement baisser votre pression artérielle. Ne prenez pas non plus Spedra si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que kétoconazole, itraconazole ou voriconazole, ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télichromycine (voir au début de la rubrique 2 le paragraphe «Ne prenez jamais Spedra:»)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- des médicaments appelés «alpha-bloquants» – pour des problèmes de prostate ou pour abaisser votre pression artérielle élevée
- des médicaments pour des battements irréguliers du cœur («arythmie»), tels que quinidine, procaïnamide, amiodarone ou sotalol
- des antibiotiques pour des infections, tels que l'érythromycine
- du phénobarbital ou de la primidone – pour l'épilepsie
- de la carbamazépine – pour l'épilepsie, pour stabiliser votre humeur ou pour certains types de douleurs
- d'autres médicaments pouvant réduire la dégradation de Spedra dans le corps (des «inhibiteurs modérés du CYP3A4») tels que: amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil
- riociguat.

N'utilisez pas Spedra en même temps que d'autres traitements de la dysfonction érectile, comme sildénafil, tadalafil ou vardénafil.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Spedra avec des boissons et de l'alcool

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au médicament et doit être évité durant les 24 heures qui précèdent la prise de Spedra.

Prendre de l'alcool en même temps que Spedra peut augmenter le rythme de votre cœur et faire baisser votre pression artérielle. Vous pouvez avoir la tête qui tourne (en particulier si vous êtes debout), avoir mal à la tête ou sentir les battements de votre cœur dans votre poitrine (palpitations). Prendre de l'alcool peut aussi diminuer votre capacité à avoir une érection.

Fertilité

Après une prise orale de doses uniques de 200 mg d'avanafil chez des volontaires sains, le produit n'a pas eu d'effet sur les mouvements ou la structure des spermatozoïdes.

L'administration orale répétée d'avanafil 100 mg sur une période de 26 semaines chez des volontaires sains et des hommes adultes atteints de dysfonction érectile légère n'a été associée à aucun effet indésirable sur la concentration, le nombre, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spedra peut faire que vous ayez la tête qui tourne ou affecter votre vue. Si c'est le cas, ne conduisez pas, ne faites pas du vélo et n'utilisez pas des outils ou des machines.

3. Comment prendre Spedra?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de un comprimé de 100 mg, selon les besoins. Vous ne devez pas prendre Spedra plus d'une fois par jour. La dose d'un comprimé de 200 mg peut vous être prescrite si votre médecin a décidé que la dose d'un comprimé de 100 mg était insuffisante pour vous, ou la dose d'un comprimé de 50 mg peut vous être prescrite, si votre médecin a décidé que la dose de 100 mg était trop forte pour vous. Il peut aussi être nécessaire d'ajuster la dose, si Spedra est utilisé avec certains autres médicaments. Si vous prenez un médicament tel que érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir ou vérapamil («des inhibiteurs modérés du CYP3A4»), la dose recommandée de Spedra est de un comprimé de 100 mg, avec un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses.

Vous devez prendre Spedra environ 30 minutes avant un rapport sexuel. N'oubliez pas que Spedra ne vous aidera à avoir une érection que si vous êtes sexuellement stimulé.

Spedra peut être pris avec ou sans aliments: s'il est pris avec des aliments, il peut être plus lent à agir.

Si vous avez pris plus de Spedra que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de Spedra, vous devez immédiatement en informer votre médecin. Vous pouvez avoir plus d'effets indésirables que d'habitude et ils peuvent être plus graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Spedra, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous notez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pouvez avoir besoin d'urgence d'un traitement médical:

- une érection qui ne se résorbe pas («priapisme»). Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, il vous faut un traitement le plus rapidement possible ou vous pouvez avoir des lésions durables du pénis (y compris une incapacité à avoir des érections).
- une vision trouble
- une diminution ou perte soudaine de la vue d'un œil ou des deux yeux
- une diminution ou perte soudaine d'audition (parfois, vous pouvez aussi avoir la tête qui tourne ou entendre un tintement dans vos oreilles).

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

D'autres effets indésirables peuvent être:

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- bouffées vasomotrices
- congestion nasale

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- sensation de tête qui tourne
- somnolence ou grande fatigue
- congestion des sinus
- douleurs dans le dos
- bouffées de chaleur
- essoufflement en cas d'effort
- modifications des battements cardiaques visibles sur le tracé de l'activité du cœur (ECG)
- accélération des battements du cœur
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitations)
- indigestion, sensation de malaise ou mal à l'estomac
- vision trouble
- augmentation des enzymes du foie

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- grippe
- symptômes grippaux
- nez bouché ou nez qui coule
- rhume des foins
- congestion du nez, des sinus ou des voies aériennes supérieures amenant l'air dans les poumons
- goutte
- troubles du sommeil (insomnie)
- éjaculation précoce
- sensation bizarre
- incapacité à rester tranquille
- douleur dans la poitrine
- douleur grave dans la poitrine
- battements rapides du cœur
- tension artérielle élevée
- bouche sèche
- douleurs ou brûlures d'estomac
- douleur ou gêne dans le bas de l'abdomen
- diarrhée
- éruption
- douleur dans le bas du dos ou sur le côté au bas de la poitrine
- douleurs musculaires
- spasmes musculaires
- besoins fréquents d'uriner
- trouble pénien
- érection spontanée sans stimulation sexuelle
- démangeaisons dans la région génitale
- faiblesse ou fatigue permanente
- gonflement des pieds ou des chevilles
- augmentation de la tension artérielle
- coloration rose ou rouge des urines, sang dans les urines
- son anormalement fort des battements du cœur
- résultat anormal du test sanguin d'évaluation de la prostate appelé «PSA»
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la bilirubine, un composé chimique produit lors de la dégradation normale des globules rouges
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la créatinine, un composé chimique excrété dans l'urine, qui mesure la fonction rénale
- prise de poids
- fièvre
- saignements de nez

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spedra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spedra

- La substance active est l'avanafil. Chaque comprimé contient 50 mg d'avanafil.
- Les autres composants sont les suivants: mannitol, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carbonate de calcium, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Spedra et contenu de l'emballage extérieur

Spedra se présente sous la forme de comprimés jaune clair de forme ovale, marqués «50» sur l'une des faces. Les comprimés sont conditionnés en plaquettes de doses unitaires pré-découpées en boîtes de 4x1, 8x1, ou 12x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

or

Sanofi Winthrop Industrie

I, rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon-Blanc-Cedex
France

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice: Information du patient

Spedra 100 mg comprimés

Avanafil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra
3. Comment prendre Spedra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spedra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé?

Spedra contient le principe actif avanafil, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Spedra est un traitement destiné à l'homme adulte souffrant de dysfonction érectile (également appelée impuissance). C'est un état dans lequel vous ne pouvez pas obtenir ou maintenir une érection ferme du pénis suffisante pour une activité sexuelle.

Spedra agit en permettant aux vaisseaux sanguins de votre pénis de se relâcher. Cela augmente l'afflux de sang dans votre pénis et l'aide à rester dur et en érection, lorsque vous êtes dans un état d'excitation sexuelle. Spedra ne guérit pas votre maladie.

Il est important de noter que Spedra agit uniquement si vous êtes sexuellement stimulé. Vous devrez quand même engager les préliminaires avec votre partenaire pour vous préparer à l'activité sexuelle, comme vous le feriez si vous n'utilisiez pas de médicament pour vous aider.

Spedra ne vous aidera pas si vous ne souffrez pas de dysfonction érectile. Spedra n'est pas destiné aux femmes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra?

Ne prenez jamais Spedra:

- si vous êtes allergique à l'avanafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous prenez des médicaments qui sont des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), comme du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et faire baisser fortement votre pression artérielle

- si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir
- si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que: kétoconazole, itraconazole ou voriconazole ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télichromycine
- si vous avez un problème cardiaque grave
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque au cours des 6 derniers mois
- si vous avez une pression artérielle faible ou élevée non contrôlée par des médicaments
- si vous avez une douleur dans la poitrine (angine de poitrine) ou qui survient dans votre poitrine pendant vos rapports sexuels
- si vous souffrez d'un problème grave du foie ou des reins
- si vous avez une perte de vision à un œil parce que votre œil ne reçoit pas suffisamment de sang (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique [NOIAN])
- si certains problèmes des yeux graves sont fréquents dans votre famille (tels qu'une rétinite pigmentaire)
- si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons) et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons secondaire à des caillots sanguins). Il a été démontré que les inhibiteurs de la PDE5 augmentent l'effet hypotenseur de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute parlez-en à votre médecin.

Ne prenez pas Spedra si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra:

- si vous avez un problème cardiaque; il peut être risqué pour vous d'avoir des rapports sexuels
- si vous souffrez de priapisme, qui est une érection persistante qui dure 4 heures ou plus; cela peut se produire chez les hommes atteints de maladies telles la drépanocytose, le myélome multiple ou la leucémie)
- si vous avez une malformation anatomique du pénis (par exemple une angulation, la maladie de La Peyronie ou une sclérose des corps caverneux)
- si vous avez un trouble quelconque du saignement ou un ulcère gastroduodéal.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Problèmes de vue ou d'audition

Certains hommes prenant des médicaments comme Spedra ont eu des problèmes de vue et d'audition – voir «Effets indésirables graves» à la rubrique 4, pour plus de détails. On ne sait pas si ces problèmes sont directement liés à Spedra, à d'autres maladies que vous pouvez avoir ou à une association de plusieurs facteurs.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision ou si votre vision est déformée ou altérée pendant que vous prenez Spedra, arrêtez de prendre Spedra et contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Spedra ne doit pas être utilisé par les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Spedra

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Spedra peut modifier la manière dont d'autres médicaments agissent. D'autres médicaments peuvent aussi modifier la manière dont Spedra agit.

En particulier, informez votre médecin et ne prenez pas Spedra si vous prenez des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), tels que du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et sérieusement baisser votre pression artérielle. Ne prenez pas non plus Spedra si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que kétoconazole, itraconazole ou voriconazole, ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télithromycine (voir au début de la rubrique 2 le paragraphe «Ne prenez jamais Spedra:»)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- des médicaments appelés «alpha-bloquants» – pour des problèmes de prostate ou pour abaisser votre pression artérielle élevée
- des médicaments pour des battements irréguliers du cœur («arythmie»), tels que quinidine, procaïnamide, amiodarone ou sotalol
- des antibiotiques pour des infections, tels que l'érythromycine
- du phénobarbital ou de la primidone – pour l'épilepsie
- de la carbamazépine – pour l'épilepsie, pour stabiliser votre humeur ou pour certains types de douleurs
- d'autres médicaments pouvant réduire la dégradation de Spedra dans le corps (des «inhibiteurs modérés du CYP3A4») tels que: amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil
- riociguat.

N'utilisez pas Spedra en même temps que d'autres traitements de la dysfonction érectile, comme sildénafil, tadalafil ou vardénafil.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Spedra avec des boissons et de l'alcool

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au médicament et doit être évité durant les 24 heures qui précèdent la prise de Spedra.

Prendre de l'alcool en même temps que Spedra peut augmenter le rythme de votre cœur et faire baisser votre pression artérielle. Vous pouvez avoir la tête qui tourne (en particulier si vous êtes debout), avoir mal à la tête ou sentir les battements de votre cœur dans votre poitrine (palpitations). Prendre de l'alcool peut aussi diminuer votre capacité à avoir une érection.

Fertilité

Après une prise orale de doses uniques de 200 mg d'avanafil chez des volontaires sains, le produit n'a pas eu d'effet sur les mouvements ou la structure des spermatozoïdes.

L'administration orale répétée d'avanafil 100 mg sur une période de 26 semaines chez des volontaires sains et des hommes adultes atteints de dysfonction érectile légère n'a été associée à aucun effet indésirable sur la concentration, le nombre, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spedra peut faire que vous ayez la tête qui tourne ou affecter votre vue. Si c'est le cas, ne conduisez pas, ne faites pas du vélo et n'utilisez pas des outils ou des machines.

3. Comment prendre Spedra?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de un comprimé de 100 mg, selon les besoins. Vous ne devez pas prendre Spedra plus d'une fois par jour. La dose d'un comprimé de 200 mg peut vous être prescrite si votre médecin a décidé que la dose d'un comprimé de 100 mg était insuffisante pour vous, ou la dose d'un comprimé de 50 mg peut vous être prescrite, si votre médecin a décidé que la dose de 100 mg était trop forte pour vous. Il peut aussi être nécessaire d'ajuster la dose, si Spedra est utilisé avec certains autres médicaments. Si vous prenez un médicament tel que érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprenavir ou vérapamil («des inhibiteurs modérés du CYP3A4»), la dose recommandée de Spedra est de un comprimé de 100 mg, avec un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses.

Vous devez prendre Spedra environ 15 à 30 minutes avant un rapport sexuel. N'oubliez pas que Spedra ne vous aidera à avoir une érection que si vous êtes sexuellement stimulé.

Spedra peut être pris avec ou sans aliments: s'il est pris avec des aliments, il peut être plus lent à agir.

Si vous avez pris plus de Spedra que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de Spedra, vous devez immédiatement en informer votre médecin. Vous pouvez avoir plus d'effets indésirables que d'habitude et ils peuvent être plus graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Spedra, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous notez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pouvez avoir besoin d'urgence d'un traitement médical:

- une érection qui ne se résorbe pas («priapisme»). Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, il vous faut un traitement le plus rapidement possible ou vous pouvez avoir des lésions durables du pénis (y compris une incapacité à avoir des érections).
- une vision trouble
- une diminution ou perte soudaine de la vue d'un œil ou des deux yeux
- une diminution ou perte soudaine d'audition (parfois, vous pouvez aussi avoir la tête qui tourne ou entendre un tintement dans vos oreilles).

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

D'autres effets indésirables peuvent être:

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- bouffées vasomotrices
- congestion nasale

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- sensation de tête qui tourne
- somnolence ou grande fatigue
- congestion des sinus
- douleurs dans le dos
- bouffées de chaleur
- essoufflement en cas d'effort
- modifications des battements cardiaques visibles sur le tracé de l'activité du cœur (ECG)
- accélération des battements du cœur
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitations)
- indigestion, sensation de malaise ou mal à l'estomac
- vision trouble
- augmentation des enzymes du foie

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- grippe
- symptômes grippaux
- nez bouché ou nez qui coule
- rhume des foies
- congestion du nez, des sinus ou des voies aériennes supérieures amenant l'air dans les poumons
- goutte
- troubles du sommeil (insomnie)
- éjaculation précoce
- sensation bizarre
- incapacité à rester tranquille
- douleur dans la poitrine
- douleur grave dans la poitrine
- battements rapides du cœur
- tension artérielle élevée
- bouche sèche
- douleurs ou brûlures d'estomac
- douleur ou gêne dans le bas de l'abdomen
- diarrhée
- éruption
- douleur dans le bas du dos ou sur le côté au bas de la poitrine
- douleurs musculaires
- spasmes musculaires
- besoins fréquents d'uriner
- trouble pénien
- érection spontanée sans stimulation sexuelle
- démangeaisons dans la région génitale
- faiblesse ou fatigue permanente
- gonflement des pieds ou des chevilles
- augmentation de la tension artérielle
- coloration rose ou rouge des urines, sang dans les urines
- son anormalement fort des battements du cœur
- résultat anormal du test sanguin d'évaluation de la prostate appelé «PSA»
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la bilirubine, un composé chimique produit lors de la dégradation normale des globules rouges
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la créatinine, un composé chimique excrété dans l'urine, qui mesure la fonction rénale
- prise de poids
- fièvre

- saignements de nez

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spedra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spedra

- La substance active est l'avanafil. Chaque comprimé contient 100 mg d'avanafil.
- Les autres composants sont les suivants: mannitol, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carbonate de calcium, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Spedra et contenu de l'emballage extérieur

Spedra se présente sous la forme de comprimés jaune clair de forme ovale, marqués «100» sur l'une des faces. Les comprimés sont conditionnés en plaquettes de doses unitaires pré-découpées en boîtes de 2x1, 4x1, 8x1, ou 12x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

or

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex
France

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice: Information du patient

Spedra 200 mg comprimés

Avanafil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra
3. Comment prendre Spedra
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spedra
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spedra et dans quel cas est-il utilisé?

Spedra contient le principe actif avanafil, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Spedra est un traitement destiné à l'homme adulte souffrant de dysfonction érectile (également appelée impuissance). C'est un état dans lequel vous ne pouvez pas obtenir ou maintenir une érection ferme du pénis suffisante pour une activité sexuelle.

Spedra agit en permettant aux vaisseaux sanguins de votre pénis de se relâcher. Cela augmente l'afflux de sang dans votre pénis et l'aide à rester dur et en érection, lorsque vous êtes dans un état d'excitation sexuelle. Spedra ne guérit pas votre maladie.

Il est important de noter que Spedra agit uniquement si vous êtes sexuellement stimulé. Vous devez quand même engager les préliminaires avec votre partenaire pour vous préparer à l'activité sexuelle, comme vous le feriez si vous n'utilisiez pas de médicament pour vous aider.

Spedra ne vous aidera pas si vous ne souffrez pas de dysfonction érectile. Spedra n'est pas destiné aux femmes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Spedra?

Ne prenez jamais Spedra:

- si vous êtes allergique à l'avanafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous prenez des médicaments qui sont des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), comme du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et faire baisser fortement votre pression artérielle

- si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir
- si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que: kétoconazole, itraconazole ou voriconazole ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télicycline
- si vous avez un problème cardiaque grave
- si vous avez eu un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque au cours des 6 derniers mois
- si vous avez une pression artérielle faible ou élevée non contrôlée par des médicaments
- si vous avez une douleur dans la poitrine (angine de poitrine) ou qui survient dans votre poitrine pendant vos rapports sexuels
- si vous souffrez d'un problème grave du foie ou des reins
- si vous avez une perte de vision à un œil parce que votre œil ne reçoit pas suffisamment de sang (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique [NOIAN])
- si certains problèmes des yeux graves sont fréquents dans votre famille (tels qu'une rétinite pigmentaire)
- si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons) et l'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique (c'est-à-dire une augmentation de la pression sanguine dans les poumons secondaire à des caillots sanguins). Il a été démontré que les inhibiteurs de la PDE5 augmentent l'effet hypotenseur de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute parlez-en à votre médecin.

Ne prenez pas Spedra si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra:

- si vous avez un problème cardiaque; il peut être risqué pour vous d'avoir des rapports sexuels
- si vous souffrez de priapisme, qui est une érection persistante qui dure 4 heures ou plus; cela peut se produire chez les hommes atteints de maladies telles la drépanocytose, le myélome multiple ou la leucémie)
- si vous avez une malformation anatomique du pénis (par exemple une angulation, la maladie de La Peyronie ou une sclérose des corps caverneux)
- si vous avez un trouble quelconque du saignement ou un ulcère gastroduodéal.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Problèmes de vue ou d'audition

Certains hommes prenant des médicaments comme Spedra ont eu des problèmes de vue et d'audition – voir «Effets indésirables graves» à la rubrique 4, pour plus de détails. On ne sait pas si ces problèmes sont directement liés à Spedra, à d'autres maladies que vous pouvez avoir ou à une association de plusieurs facteurs.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision ou si votre vision est déformée ou altérée pendant que vous prenez Spedra, arrêtez de prendre Spedra et contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Spedra ne doit pas être utilisé par les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Spedra

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Spedra peut modifier la manière dont d'autres médicaments agissent. D'autres médicaments peuvent aussi modifier la manière dont Spedra agit.

En particulier, informez votre médecin et ne prenez pas Spedra si vous prenez des «dérivés nitrés» pour une douleur dans la poitrine (angine de poitrine), tels que du nitrite d'amyle ou du trinitrate de glycéryle. Spedra peut augmenter les effets de ces médicaments et sérieusement baisser votre pression artérielle. Ne prenez pas non plus Spedra si vous prenez des médicaments contre le VIH ou contre le SIDA, tels que ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir ou atazanavir, si vous prenez des médicaments pour des infections fongiques, tels que kétoconazole, itraconazole ou voriconazole, ou certains antibiotiques pour des infections bactériennes, comme la clarithromycine ou la télithromycine (voir au début de la rubrique 2 le paragraphe «Ne prenez jamais Spedra:»)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- des médicaments appelés «alpha-bloquants» – pour des problèmes de prostate ou pour abaisser votre pression artérielle élevée
- des médicaments pour des battements irréguliers du cœur («arythmie»), tels que quinidine, procaïnamide, amiodarone ou sotalol
- des antibiotiques pour des infections, tels que l'érythromycine
- du phénobarbital ou de la primidone – pour l'épilepsie
- de la carbamazépine – pour l'épilepsie, pour stabiliser votre humeur ou pour certains types de douleurs
- d'autres médicaments pouvant réduire la dégradation de Spedra dans le corps (des «inhibiteurs modérés du CYP3A4») tels que: amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir et vérapamil
- riociguat.

N'utilisez pas Spedra en même temps que d'autres traitements de la dysfonction érectile, comme sildénafile, tadalafil ou vardénafile.

Si l'un des cas ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Spedra. Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un doute.

Spedra avec des boissons et de l'alcool

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'exposition au médicament et doit être évité durant les 24 heures qui précèdent la prise de Spedra.

Prendre de l'alcool en même temps que Spedra peut augmenter le rythme de votre cœur et faire baisser votre pression artérielle. Vous pouvez avoir la tête qui tourne (en particulier si vous êtes debout), avoir mal à la tête ou sentir les battements de votre cœur dans votre poitrine (palpitations). Prendre de l'alcool peut aussi diminuer votre capacité à avoir une érection.

Fertilité

Après une prise orale de doses uniques de 200 mg d'avanafile chez des volontaires sains, le produit n'a pas eu d'effet sur les mouvements ou la structure des spermatozoïdes.

L'administration orale répétée d'avanafile 100 mg sur une période de 26 semaines chez des volontaires sains et des hommes adultes atteints de dysfonction érectile légère n'a été associée à aucun effet indésirable sur la concentration, le nombre, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spedra peut faire que vous ayez la tête qui tourne ou affecter votre vue. Si c'est le cas, ne conduisez pas, ne faites pas du vélo et n'utilisez pas des outils ou des machines.

3. Comment prendre Spedra?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de un comprimé de 100 mg, selon les besoins. Vous ne devez pas prendre Spedra plus d'une fois par jour. La dose d'un comprimé de 200 mg peut vous être prescrite si votre médecin a décidé que la dose d'un comprimé de 100 mg était insuffisante pour vous, ou la dose d'un comprimé de 50 mg peut vous être prescrite, si votre médecin a décidé que la dose de 100 mg était trop forte pour vous. Il peut aussi être nécessaire d'ajuster la dose, si Spedra est utilisé avec certains autres médicaments. Si vous prenez un médicament tel que érythromycine, amprénavir, aprépitant, diltiazem, fluconazole, fosamprénavir ou vérapamil («des inhibiteurs modérés du CYP3A4»), la dose recommandée de Spedra est de un comprimé de 100 mg, avec un intervalle d'au moins 2 jours entre les doses.

Vous devez prendre Spedra environ 15 à 30 minutes avant un rapport sexuel. N'oubliez pas que Spedra ne vous aidera à avoir une érection que si vous êtes sexuellement stimulé.

Spedra peut être pris avec ou sans aliments: s'il est pris avec des aliments, il peut être plus lent à agir.

Si vous avez pris plus de Spedra que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de Spedra, vous devez immédiatement en informer votre médecin. Vous pouvez avoir plus d'effets indésirables que d'habitude et ils peuvent être plus graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de Spedra, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous notez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pouvez avoir besoin d'urgence d'un traitement médical:

- une érection qui ne se résorbe pas («priapisme»). Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, il vous faut un traitement le plus rapidement possible ou vous pouvez avoir des lésions durables du pénis (y compris une incapacité à avoir des érections).
- une vision trouble
- une diminution ou perte soudaine de la vue d'un œil ou des deux yeux
- une diminution ou perte soudaine d'audition (parfois, vous pouvez aussi avoir la tête qui tourne ou entendre un tintement dans vos oreilles).

Arrêtez de prendre Spedra et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus.

D'autres effets indésirables peuvent être:

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- bouffées vasomotrices
- congestion nasale

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- sensation de tête qui tourne
- somnolence ou grande fatigue
- congestion des sinus
- douleurs dans le dos
- bouffées de chaleur
- essoufflement en cas d'effort
- modifications des battements cardiaques visibles sur le tracé de l'activité du cœur (ECG)
- accélération des battements du cœur
- perception des battements du cœur dans la poitrine (palpitations)
- indigestion, sensation de malaise ou mal à l'estomac
- vision trouble
- augmentation des enzymes du foie

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- grippe
- symptômes grippaux
- nez bouché ou nez qui coule
- rhume des foins
- congestion du nez, des sinus ou des voies aériennes supérieures amenant l'air dans les poumons
- goutte
- troubles du sommeil (insomnie)
- éjaculation précoce
- sensation bizarre
- incapacité à rester tranquille
- douleur dans la poitrine
- douleur grave dans la poitrine
- battements rapides du cœur
- tension artérielle élevée
- bouche sèche
- douleurs ou brûlures d'estomac
- douleur ou gêne dans le bas de l'abdomen
- diarrhée
- éruption
- douleur dans le bas du dos ou sur le côté au bas de la poitrine
- douleurs musculaires
- spasmes musculaires
- besoins fréquents d'uriner
- trouble pénien
- érection spontanée sans stimulation sexuelle
- démangeaisons dans la région génitale
- faiblesse ou fatigue permanente
- gonflement des pieds ou des chevilles
- augmentation de la tension artérielle
- coloration rose ou rouge des urines, sang dans les urines
- son anormalement fort des battements du cœur
- résultat anormal du test sanguin d'évaluation de la prostate appelé «PSA»
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la bilirubine, un composé chimique produit lors de la dégradation normale des globules rouges
- résultat anormal du test sanguin de dosage de la créatinine, un composé chimique excrété dans l'urine, qui mesure la fonction rénale
- prise de poids
- fièvre
- saignements de nez

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spedra

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spedra

- La substance active est l'avanafil. Chaque comprimé contient 200 mg d'avanafil.
- Les autres composants sont les suivants: mannitol, acide fumarique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carbonate de calcium, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Spedra et contenu de l'emballage extérieur

Spedra se présente sous la forme de comprimés jaune clair de forme ovale, marqués «200» sur l'une des faces. Les comprimés sont conditionnés en plaquettes de doses unitaires pré-découpées en boîtes de 2x1, 4x1, 8x1, ou 12x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

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

Fabricant:

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

or

Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave

33565 Carbon-Blanc-Cedex
France

Pour toute information concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

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

България

“Берлин-Хеми/А. Менарини България”
ЕООД
тел.: +359 2 454 0950

Česká republika

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

Danmark

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Pharmaprim AB
Tlf: +46 8355933

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Pharmaprim AB
Sími: +46 8355933

Italia

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

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

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

Slovenija

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 01 300 2160

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution
Slovakia s.r.o
Tel: +421 2 544 30 730

Suomi/Finland

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

Sverige

Pharmaprim AB
Tel: +46 8355933

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR de l'avafil, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la chorioretinopathie séreuse centrale issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans un cas une relation temporelle étroite avec une évolution favorable à l'arrêt du traitement et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'avafil et la chorioretinopathie séreuse centrale est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'avafil devraient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions générales et les motifs de la recommandation du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives l'avafil, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'avafil demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.