

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

### SPEDRA

50 mg, 100 mg, 200 mg comprimés

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**DENOMINATION DU MEDICAMENT :** • SPEDRA 50 mg comprimés • SPEDRA 100 mg comprimés • SPEDRA 200 mg comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** • SPEDRA 50 mg comprimés Chaque comprimé contient 50 mg d'avanafil. • SPEDRA 100 mg comprimés Chaque comprimé contient 100 mg d'avanafil. • SPEDRA 200 mg comprimés Chaque comprimé contient 200 mg d'avanafil. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé. • SPEDRA 50 mg comprimés Comprimé jaune pâle de forme ovale, avec « 50 » gravé en creux sur une des faces. • SPEDRA 100 mg comprimés Comprimé jaune pâle de forme ovale, avec « 100 » gravé en creux sur une des faces. • SPEDRA 200 mg comprimés Comprimé jaune pâle de forme ovale, avec « 200 » gravé en creux sur une des faces

**DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que Spedra soit efficace. **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 propriétés pharmacodynamiques). 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 :* *Hommes plus âgés (de 65 ans ou plus) :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients plus âgés. Des données limitées sont disponibles pour les patients plus 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  $\geq 30$  ml/min). Spedra est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) (voir rubriques « Contre-indications » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  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 « Contre-indications » et « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 « Contre-indications », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Propriétés pharmacocinétiques »).

**Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». Patients qui utilisent une forme quelconque de dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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, une crise cardiaque 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 oeil 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 phosphodiesterase de type 5 (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 téli-thromycine) (voir rubriques « Posologie et mode d'administration », « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

**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. Etat 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 « Contre-indications »). L'avanafil possède des propriétés vasodilatrantes entraînant des baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») et potentialise de ce fait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique « Contre-indications »). 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). Problème de vision : Des problèmes de vision et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise d'autres 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 « Contre-indications »). Effet sur les saignements : Des études in vitro réalisées avec des plaquettes humaines indiquent que les inhibiteurs de la PDE5 n'agissent pas eux-mêmes sur l'agrégation plaquettaire, mais qu'à des doses supratherapeutiques, ils potentialisent l'effet antiagrégant du donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate de sodium. Chez l'homme, les inhibiteurs de la PDE5 ne semblent pas modifier le temps de saignement, seuls, ou en association avec l'acide acétylsalicylique. Il n'y a pas d'informations de sécurité relatives à l'administration d'avanafil à des patients présentant des troubles du saignement ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Par conséquent, l'avanafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 et hépatiques sévères. **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 « Contre-indications »). 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 « Effets indésirables »). 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. 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 la 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Aucune syncope ni aucun événement indésirable sévère associé à une diminution de la pression artérielle n'a été rapporté dans l'ensemble des cohortes de sujets. 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 baisser l'exposition maximale et totale à l'avanafil, respectivement de 28% et de 60%. 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Posologie et mode d'administration »). Inhibiteurs du CYP3A4 : Le kétoconazole (400 mg par jour), un inhibiteur sélectif et hautement puissant du CYP3A4, augmentait la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 (par exemple l'itraconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la néfazadone, le saquinavir, le nelfinavir, l'indinavir, l'atazanavir et la télithromycine), des effets similaires pourraient être attendus. En conséquence, la co-administration d'avanafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée (voir rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'érythromycine (500 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentait la C<sub>max</sub> 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 (par exemple 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 « Posologie et mode d'administration »). 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<sub>max</sub> 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 (par exemple 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. L'effet de l'avanafil sur d'autres transporteurs n'est pas connu. **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/foetal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). 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 unique de 200 mg d'avanafil chez des volontaires sains. Actuellement, aucune donnée sur la spermatogénèse n'est disponible chez des hommes adultes sains et des hommes adultes présentant une dysfonction érectile (DE) légère. **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. Etant donné que des vertiges et des troubles de la vision ont été rapportés dans des études cliniques menées avec l'avafil, les patients doivent savoir comment ils réagissent après une prise de Spedra avant de conduire ou d'utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité de Spedra a été évalué chez 2436 sujets exposés à l'avafil 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'avafil 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** : La liste ci-après 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) : **Infections et infestations** : Rare : Grippe, rhinopharyngite. **Affections du système immunitaire** : Rare : Allergie saisonnière. Trouble du métabolisme et de la nutrition : Rare : Goutte. **Affections psychiatriques** : Rare : Insomnie, éjaculation précoce, affect inapproprié. **Affections du système nerveux** : Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : Vertiges, somnolence, sinusite ; Rare : Hyperactivité psychomotrice. **Affections oculaires** : Peu fréquent : Vision trouble. **Affections cardiaque** : Peu fréquent : Palpitations ; Rare : Angine de poitrine, tachycardie. **Affections vasculaires** : Fréquent : Bouffées vasomotrices ; Peu fréquent : Bouffées de chaleur ; Rare : Hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Congestion nasale ; Peu fréquent : Congestion des sinus, dyspnée d'effort ; Rare : Rhinorrhée, congestion des voies respiratoires supérieures. **Affections gastro-intestinales** : Peu fréquent : Dyspepsie, nausées, vomissements, gêne gastrique ; Rare : Sécheresse de la bouche, gastrite, douleurs abdominales basses, diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Rare : Eruption. **Affections musculo-squelettique et systémiques** : Peu fréquent : Douleurs dorsales, rigidité musculaire ; Rare : Douleurs aux flancs, myalgie, spasmes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** : Rare : Pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Rare : Troubles péniers, érection pénienne spontanée, prurit génital. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : fatigue ; Rare : Asthénie, douleur dans la poitrine, symptômes grippaux, oedème périphérique. **Investigations** : Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques, électrocardiogramme anormal, augmentation du rythme cardiaque ; Rare : Augmentation de la pression artérielle, présence de sang dans les urines, murmure 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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. 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 les taux d'incidence et les gravités étaient augmentés. En cas de surdosage, des mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en oeuvre 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. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : 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 péniers, 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 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 coeur 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 bilatérale radicale avec préservation 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 bilatérale radicale avec préservation 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 d'un diabète 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 bilatérale radicale avec préservation 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 « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**Propriétés pharmacocinétiques :** L'avafil est rapidement absorbé après une administration orale, avec un Tmax 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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). 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 Tmax de 1,25 heure et une réduction moyenne de la Cmax de 39% (200 mg). Il n'y avait pas d'effet sur l'intensité de l'exposition (ASC). Les faibles variations de la Cmax de l'avafil sont d'une importance clinique minime.

**Distribution :** L'avafil 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'avafil dans le plasma pour la posologie de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Sur la base de mesures de l'avafil 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'avafil 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 similaires à celui de l'avafil et une puissance d'inhibition in vitro pour la PDE5 égale à 18% par rapport à celle de l'avafil. Par conséquent, le métabolite M4 contribue à environ 4% de l'activité pharmacologique totale. Le métabolite M16 était inactif sur la PDE5.

**Elimination :** L'avafil est fortement métabolisé chez l'homme. Après une administration orale, l'avafil 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 :**

- Hommes plus 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  $\geq 50$  à  $< 80$  ml/min) et modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $< 50$  ml/min), les propriétés pharmacocinétiques d'une dose unique de 200 mg d'avafil 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'avafil. 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'avafil. La concentration et l'exposition maximales étaient similaires à celles observées après l'administration d'une dose efficace d'avafil de 100 mg à des sujets dont la fonction hépatique était normale.

**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 1 000 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 rattees gravides, aucun signe apparent de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de foetotoxicité n'a été observé pour des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 15 fois la DMRH sur une base en mg/m<sup>2</sup> chez un sujet de 60 kg). A une dose toxique chez la mère de 1 000 mg/kg/jour (environ 49 fois la DMRH sur une base en mg/m<sup>2</sup>), il a été observé une diminution du poids des foetus sans signes de tératogénicité. Chez des lapines gravides, il n'a été observé aucune tératogénicité, embryotoxicité ni foetotoxicité pour des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (environ 23 fois la DMRH sur une base en mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>) et un retard du développement sexuel à la dose de 600 mg/kg/jour (environ 29 fois la DMRH sur une base en mg/m<sup>2</sup>).

**DONNEES PHARMACEUTIQUES** Liste des excipients : Mannitol ; Acide fumarique ; Hydroxypropylcellulose ; Hydroxypropylcellulose faiblement substituée ; Carbonate de calcium ; Stéarate de magnésium ; Oxyde de fer jaune (E172).

**Incompatibilités** : Sans objet. **Durée de conservation** : 30 mois. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes thermoformées en PVC/PCTFE/aluminium en boîtes de 4, 8 et 12 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Précautions particulières d'élimination** : Pas d'exigences particulières pour l'élimination. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. 1, avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg. Luxembourg. **EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** MENARINI FRANCE 1/7, rue du Jura Zone Silic – Wissous, 94150 RUNGIS **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : EU/1/13/841/001-003. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : 21/06/2013 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 22/01/2015 **V2A CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** Liste I. Non remboursé et non agréé aux collectivités.

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

Les informations recueillies font l'objet de traitements informatiques destinés aux laboratoires MENARINI, pour l'activité de la visite médicale et pour répondre aux obligations légales de transparence et de publication des liens des entreprises. Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de MENARINI France 1, rue du Jura – BP 40528 – 94633 RUNGIS Cedex. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement destiné à l'activité de visite médicale, portant sur des données vous concernant. Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : [qualiteVM@menarini.fr](mailto:qualiteVM@menarini.fr).