

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АВАНАЛАВ®

(AVANALAV)

Склад:

діюча речовина: аванафіл;

1 таблетка містить 50 мг або 100 мг аванафілу;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кислота фумарова, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кальцію карбонат, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, світло-жовтого кольору. Допускаються вкраплення майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування урологічних захворювань. Препарати, що застосовуються при еректильній дисфункції. Аванафіл.

Код АТХ G04B E10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Аванафіл є високоселективним та потужним оборотним інгібітором фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5), специфічної до циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Коли сексуальна стимуляція спричиняє місцеве вивільнення оксиду азоту, інгібування ФДЕ5 аванафілом обумовлює збільшення рівня цГМФ в печеристих тілах статевого члена. Це сприяє розслабленню гладких м'язів та притоку крові у тканини статевого члена, що викликає ерекцію. Аванафіл не виявляє ефекту за відсутності сексуальної стимуляції.

Фармакодинамічні ефекти

З дослідження *in vitro* відомо, що аванафіл є високоселективним щодо ФДЕ5. Його ефект щодо ФДЕ5 є більш потужним, ніж щодо інших відомих фосфодіестераз (у >100 разів більш потужний, ніж щодо ФДЕ6; у >1000 разів більш потужний, ніж щодо ФДЕ4, ФДЕ8 і ФДЕ10; у >5000 разів більш потужний, ніж щодо ФДЕ2 і ФДЕ7; у >10000 разів більш потужний, ніж щодо ФДЕ1, ФДЕ3, ФДЕ9 і ФДЕ11). Аванафіл у >100 разів більш потужний щодо ФДЕ5, ніж щодо ФДЕ6, яка виявляється у сітківці та відповідає за фотоперетворення. Селективність ефекту щодо ФДЕ5, який приблизно у 20000 разів потужніший, ніж ефект щодо ФДЕ3 (фермент, який виявляється в серці та кровоносних судинах), важлива з огляду на те, що ФДЕ3 бере участь у контролі скорочувальної функції міокарда.

Відомо, що у дослідженні плетизмографії статевого члена (RigiScan) аванафіл у дозі 200 мг викликав ерекцію, яка вважалася достатньою для проникнення (60% жорсткість за RigiScan) у деяких чоловіків уже через 20 хвилин після прийому дози; загальна реакція цих пацієнтів на аванафіл була статистично значущою порівняно з плацебо, в інтервалі часу 20-40 хв.

За даними літератури, у клінічних дослідженнях аванафіл оцінювався щодо його впливу на здатність чоловіків з еректильною дисфункцією (ЕД) досягати та підтримувати ерекцію, достатню для задовільної сексуальної активності. Аванафіл оцінювали в чотирьох рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях з паралельними групами тривалістю до 3 місяців у загальній популяції з ЕД, у пацієнтів з діабетом 1 або 2 типу та ЕД, а також у пацієнтів з ЕД після двобічної нервозберігаючої радикальної простатектомії. Четверте дослідження вивчало початок дії аванафілу у двох дозах (100 і 200 мг) з точки зору частки сексуальних спроб на суб'єкта, що призвело до задовільного завершення статевого акту.

У всіх дослідженнях спостерігалось статистично значуще покращення всіх первинних показників ефективності для всіх трьох доз аванафілу порівняно з плацебо. Ці відмінності зберігалися при тривалому лікуванні (згідно з дослідженнями в загальній популяції ЕД, у діабетиків з ЕД та у чоловіків з ЕД після двобічної нервозберігаючої радикальної простатектомії та у відкритому розширеному дослідженні).

У дослідженні Time to onset аванафіл продемонстрував статистично значуще покращення основної змінної ефективності (середня частка успішних відповідей суб'єкта за часом після введення дози, відповідно до профілю статевих контактів 3 – SEP3) порівняно з плацебо.

У всіх ключових дослідженнях аванафілу відсоток успішних спроб статевого акту був значно вищим для всіх доз аванафілу порівняно з плацебо для спроб у всіх проміжках часу після прийому дози.

Фармакокінетика.

Аванафіл швидко всмоктується після перорального прийому, з медіаною T_{max} від 30 до 45 хвилин. Його фармакокінетика є дозопропорційною у рекомендованому діапазоні доз. Він виводиться переважно шляхом печінкового метаболізму (головним чином за допомогою ферменту CYP3A4). Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (наприклад, кетоконазолу і ритонавіру) асоційоване з підвищенням площі під фармакокінетичною кривою

«концентрація-час» (AUC) аванафілу в плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Термінальний період напіввиведення аванафілу становить приблизно 6–17 годин.

Абсорбція. Аванафіл швидко всмоктується. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягається впродовж 0,5–0,75 години після перорального прийому натще. У разі прийому аванафілу разом з їжею з високим вмістом жирів швидкість всмоктування знижується, при цьому $T_{\max}$ сповільнюється в середньому на 1,25 години, а $C_{\max}$ зменшується в середньому на 39 % (при застосуванні дози 200 мг). При цьому вплив на AUC був відсутній. Невеликі зміни $C_{\max}$ аванафілу розцінюються як такі, що мають мінімальну клінічну значущість.

Розподіл. Аванафіл зв'язується з білками плазми крові приблизно на 99 %. Зв'язування з білками не залежить від загальної концентрації діючої речовини, віку, функції нирок та печінки. Аванафіл не продемонстрував кумуляції у плазмі крові при застосуванні у дозі 200 мг 2 рази на добу протягом 7 днів. За результатами визначення вмісту аванафілу в спермі здорових добровольців через 45–90 хвилин після прийому препарату, в спермі пацієнтів може знаходитися менше ніж 0,0002 % прийнятої дози.

Біотрансформація. Аванафіл виводиться з організму здебільшого за допомогою мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (основний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Концентрація основних циркулюючих метаболітів – M4 і M16 – у плазмі крові становить приблизно 23 % і 29 % від концентрації вихідної сполуки відповідно. Метаболіт M4 має профіль селективності щодо фосфодіестераз, подібний до такого в аванафілу, а його інгібуюча активність щодо ФДЕ5 в умовах *in vitro* дорівнює 18 % від активності аванафілу. Таким чином, M4 забезпечує приблизно 4 % від загальної фармакологічної активності препарату. Метаболіт M16 був неактивним щодо ФДЕ5.

Виведення. У людей аванафіл значною мірою метаболізується. Після перорального прийому аванафіл екскретується у вигляді метаболітів, переважно з калом (приблизно 63 % прийнятої перорально дози), і меншою мірою – із сечею (приблизно 21 % прийнятої перорально дози).

Інші окремі категорії пацієнтів

Чоловіки старшого віку. Пацієнти старшого віку (віком від 65 років) мали експозицію препарату, порівнянну з експозицією, яка спостерігається у пацієнтів молодшого віку (18–45 років). Проте дані щодо осіб віком від 70 років дотепер обмежені.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з легкою (кліренс креатиніну ≥ 50 – < 80 мл/хв) і помірною (кліренс креатиніну ≥ 30 – < 50 мл/хв) дисфункцією нирок фармакокінетика аванафілу після одноразового прийому дози 200 мг не змінювалася. Щодо пацієнтів з тяжкою дисфункцією нирок та пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок, які отримують гемодіаліз, дані відсутні.

Порушення функції печінки. Після одноразового прийому дози 200 мг пацієнти з легкою дисфункцією печінки (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) мали експозицію препарату, порівнянну з експозицією, яка спостерігалася у осіб з нормальною функцією печінки. Пацієнти з помірною дисфункцією печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) через 4 години після одноразового прийому аванафілу в дозі 200 мг мали експозицію препарату, порівнянну з експозицією, яка спостерігалася у осіб з нормальною функцією печінки. Максимальна концентрація та експозиція були подібними до таких, які спостерігалися у осіб з нормальною функцією печінки після прийому аванафілу в ефективній дозі – 100 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків.

Для забезпечення ефективності препарату Аваналав® потрібна сексуальна стимуляція.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасний прийом будь-яких форм органічних нітратів або донорів оксиду азоту (наприклад, амілнітрит) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи аванафіл, зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки це може потенційно призвести до розвитку симптомної артеріальної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарі повинні зважувати потенційний ризик сексуальної активності для серцевої функції у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, перш ніж призначати препарат Аваналав®.

Застосування аванафілу протипоказане таким категоріям пацієнтів:

- пацієнти, які протягом останніх 6 місяців перенесли інфаркт міокарда, інсульт або небезпечну для життя аритмію;
- пацієнти з артеріальною гіпотензією (артеріальний тиск <90/50 мм рт. ст.) або з артеріальною гіпертензією (артеріальний тиск >170/100 мм рт. ст.) у стані спокою;
- пацієнти з нестабільною стенокардією, стенокардією при сексуальній активності або застійною серцевою недостатністю функціонального класу 2 або вище (за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів).

Тяжке порушення функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю).

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Втрата зору в одному оці внаслідок передньої ішемічної нейропатії зорового нерва неартеріального генезу (NAION), незалежно від наявності зв'язку цього випадку з попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Особливості застосування»).

Спадкове дегенеративне захворювання сітківки.

Одночасний прийом потужних інгібіторів СYP3A4, таких як кетоконазол, ритонавір, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, саквінавір і телітроміцин (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційна фармакодинамічна взаємодія з аванафілом

Нітрати. Відомо, що у здорових добровольців аванафіл посилює гіпотензивні ефекти нітратів порівняно з плацебо. Вважається, що це обумовлено комбінованим впливом нітратів та аванафілу на механізм оксиду азоту/цГМФ. У зв'язку з цим призначення аванафілу пацієнтам, які приймають будь-які форми органічних нітратів або донорів оксиду азоту (наприклад, амілнітрил), протипоказане. У пацієнта, який приймав аванафіл у останні 12 годин, при медично обґрунтованому призначенні нітратів у випадку небезпечного для життя стану зростає імовірність значущого та потенційно небезпечного зниження артеріального тиску. Навіть при таких обставинах нітрати слід застосовувати лише за умови ретельного медичного спостереження та з належним моніторингом гемодинаміки (див. розділ «Протипоказання»).

Лікарські засоби, які знижують системний артеріальний тиск. Як вазодилатор, аванафіл може знижувати системний артеріальний тиск. Якщо препарат Аваналав® застосовують у комбінації з іншим лікарським засобом, що знижує системний артеріальний тиск, адитивні ефекти можуть призводити до симптоматичної артеріальної гіпотензії (наприклад, до запаморочення, відчуття млості, синкопе або стану, близького до синкопе). Наявна інформація, що у процесі клінічних досліджень не спостерігалось жодного випадку розвитку артеріальної гіпотензії, проте були зафіксовані окремі епізоди запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»). Під час цих досліджень було зареєстровано один епізод синкопе у групі плацебо і один епізод синкопе у групі прийому аванафілу в дозі 100 мг.

Пацієнти з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аортального клапана, ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом) та пацієнти з тяжкими порушеннями вегетативного контролю артеріального тиску можуть бути особливо чутливими до дії вазодилаторів, у тому числі до аванафілу (див. розділ «Особливості застосування»).

Альфа-блокатори. Наявна інформація про те, що гемодинамічні взаємодії препарату з доксазозином і тамсулозином вивчали у здорових добровольців в одному перехресному дослідженні з двома періодами. У пацієнтів, які отримували стабільну терапію доксазозином, середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску у положенні стоячи і лежачи на спині (з поправкою на плацебо) після прийому аванафілу становило 2,5 мм рт. ст. і 6,0 мм рт. ст. відповідно. В цілому у 7 з 24 учасників дослідження після прийому аванафілу спостерігався такий рівень зниження цього показника від вихідного значення, який мав потенційну клінічну значущість (див. розділ «Особливості застосування»).

Відомо, що у пацієнтів, які отримували стабільну терапію тамсулозином, середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску у положенні стоячи і лежачи на спині (з поправкою на плацебо) після прийому аванафілу становило 3,6 мм рт. ст. і 3,1 мм рт. ст. відповідно, і у 5 з 24 учасників дослідження після прийому аванафілу спостерігався такий рівень зниження цього показника від вихідного значення, який мав потенційну клінічну значущість (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші антигіпертензивні препарати, окрім альфа-блокаторів. Відомо, що для оцінки впливу аванафілу на потенціювання ефектів окремих антигіпертензивних лікарських засобів (амлодипіну та еналаприлу) зі зниження артеріального тиску було проведене клінічне

дослідження. Результати дослідження показали, що при одночасному застосуванні аванафілу середнє максимальне зниження артеріального тиску у положенні лежачи на спині становило 2/3 мм рт. ст. порівняно з плацебо у групі застосування еналаприлу і 1/-1 мм рт. ст. – у групі застосування амлодипіну.

Статистично значуща різниця у максимальному зниженні діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи на спині порівняно з плацебо спостерігалася лише у групі комбінованого застосування еналаприлу та аванафілу, при цьому рівень зниження артеріального тиску повертався до вихідних значень через 4 години після прийому дози аванафілу. В обох групах було по одному пацієнту, у яких спостерігалася зниження артеріального тиску без симптомів артеріальної гіпотензії, що усувалося протягом 1 години після початку. Аванафіл не впливав на фармакокінетику амлодипіну, проте амлодипін збільшував максимальну і загальну експозицію аванафілу на 28 % та 60 % відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь. Вживання алкоголю у комбінації із застосуванням аванафілу збільшує ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії. Наявна інформація, що у одному перехресному дослідженні, у якому здоровим добровольцям одноразово застосовували дозу препарату, середнє максимальне зниження діастолічного артеріального тиску було статистично значущо більшим після прийому аванафілу з алкоголем, ніж після прийому лише аванафілу (на 3,2 мм рт. ст.) або лише алкоголю (на 5,0 мм рт. ст.) (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші засоби лікування еректильної дисфункції. Безпека та ефективність застосування аванафілу в комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ5 або з іншими засобами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив інших речовин на аванафіл

Аванафіл є субстратом CYP3A4 і метаболізується переважно цим ферментом. З досліджень відомо, що лікарські засоби, які інгібують CYP3A4, можуть збільшувати AUC аванафілу.

Інгібітори CYP3A4. Кетоконазол (400 мг на добу), який є селективним і дуже потужним інгібітором CYP3A4, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 50 мг у 3 рази і у 14 разів відповідно та подовжував період напіввиведення аванафілу приблизно до 9 годин. Ритонавір (600 мг 2 рази на добу), який є дуже потужним інгібітором CYP3A4 і також інгібує CYP2C9, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 50 мг приблизно у 2 рази і у 13 разів відповідно та подовжував період напіввиведення аванафілу приблизно до 9 годин. Очікується, що інші потужні інгібітори CYP3A4 (наприклад, ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, нефазодон, саквінавір, нелфінавір, індинавір, атазанавір і телітроміцин) будуть обумовлювати подібні ефекти. Таким чином, одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами CYP3A4 протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Еритроміцин (500 мг 2 рази на добу), який є помірним інгібітором CYP3A4, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 200 мг приблизно у 2 рази і у 3 рази відповідно та подовжував період напіввиведення аванафілу приблизно до 8 годин. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP3A4 (наприклад, ампренавір, апретітант, дилтіазем, флуконазол, фосампренавір і верапаміл) будуть обумовлювати подібні ефекти. З огляду на це для пацієнтів, які одночасно приймають помірні інгібітори CYP3A4, максимальна рекомендована доза аванафілу становить 100 мг кожні 48 годин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Хоча взаємодії з конкретними препаратами не вивчали, інші інгібітори CYP3A4, у тому числі грейпфрутовий сік, ймовірно, будуть збільшувати AUC аванафілу. Пацієнтів слід застерегти від вживання грейпфрутового соку протягом 24 годин до прийому аванафілу.

Субстрат CYP3A4. Амлодипін (5 мг на добу) збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 200 мг приблизно на 28 % і 60 % відповідно. Ці зміни AUC не розцінюються як клінічно значущі. Одноразовий прийом аванафілу не впливав на рівень амлодипіну в плазмі крові.

Хоча взаємодії аванафілу з ривароксабаном і апіксабаном (обидва – субстрати CYP3A4) спеціально не вивчалися, такі взаємодії не очікуються.

Індуктори ферментів цитохрому P450. Потенційний вплив індукторів ферментів CYP, особливо індукторів CYP3A4 (наприклад, бозентан, карбамазепін, ефавіренц, фенобарбітал і рифампін), на фармакокінетику та ефективність аванафілу не вивчався. Одночасне застосування аванафілу та індукторів ферментів CYP не рекомендоване, оскільки це може знизити ефективність аванафілу.

Вплив аванафілу на інші лікарські засоби

Інгібування ферментів цитохрому P450. З дослідження *in vitro* відомо, що аванафіл (на мікосомах печінки людини) продемонстрував незначний потенціал лікарських взаємодій, опосередкованих ферментами CYP1A1/2, 2A6, 2B6 і 2E1. Крім того, метаболіти аванафілу (M4, M16 і M27) також продемонстрували мінімальне інгібування ферментів CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4. З огляду на ці дані не очікується, щоб аванафіл виявляв значущий вплив на інші лікарські засоби, які метаболізуються цими ферментами.

Хоча дані, отримані у дослідженнях *in vitro*, виявили потенційні взаємодії аванафілу, опосередковані ферментами CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 і 3A4, подальші дослідження із застосуванням омепразолу, розиглітазону і дезипраміну не виявили клінічно значущих взаємодій, опосередкованих ферментами CYP 2C19, 2C8/9 і 2D6.

Індуція ферментів цитохрому P450. Оцінка потенціалу індукування ферментів CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4 аванафілом, яка виконувалася на первинних гепатоцитах людини у дослідженнях *in vitro*, не виявила ніякого потенціалу індукування цих ферментів у клінічно значущих концентраціях.

Транспортери. Результати досліджень *in vitro* продемонстрували помірний потенціал дії аванафілу як субстрату Р-глікопротеїну (Р-гр) та інгібітора Р-гр разом із дигоксином як субстратом у концентраціях, нижчих за розраховані концентрації в кишечнику. Потенціал аванафілу впливати на транспорт інших лікарських засобів, опосередкований Р-гр, невідомий. За результатами досліджень *in vitro* аванафіл при застосуванні у клінічно значущих концентраціях може виступати інгібітором BCRP (білка резистентності до раку молочної залози). У клінічно значущих концентраціях аванафіл не є інгібітором транспортних білків OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 та BSEP.

Вплив аванафілу на інші транспортери дотепер невідомий.

Ріоцигуат. Наявна інформація, що доклінічні дослідження продемонстрували адитивний ефект зниження системного артеріального тиску при застосуванні інгібіторів ФДЕ5 у комбінації з ріоцигуатом. У клінічних дослідженнях було показано, що ріоцигуат

посилює гіпотензивні ефекти інгібіторів ФДЕ5. Не було отримано доказових даних на користь сприятливого клінічного ефекту застосування такої комбінації у досліджуваних популяціях. Супутнє застосування ріоцигуату та інгібіторів ФДЕ5, у тому числі аванафілу, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Особливості застосування.

Перш ніж призначати медикаментозне лікування, необхідно зібрати медичний анамнез та провести загальний медичний огляд для діагностики еректильної дисфункції та визначення її можливих первинних причин.

Серцево-судинна функція. Перед початком будь-якої терапії з приводу еректильної дисфункції лікар повинен оцінити стан серцево-судинної системи своїх пацієнтів, оскільки сексуальна активність обумовлює певний ризик для серцевої функції (див. розділ «Протипоказання»). Аванафіл має вазодилататорні властивості, що призводить до легкого тимчасового зниження артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») і потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнти з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, наприклад зі стенозом аортального клапана або з ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом, можуть бути чутливими до дії вазодилататорів, в тому числі до інгібіторів ФДЕ5.

Пріяпізм. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою, якщо ерекція триває 4 години і більше (пріяпізм). Якщо у випадку пріяпізму не призначити належне невідкладне лікування, може виникнути ушкодження тканини статевого члена та необоротна втрата потенції. Аванафіл слід з обережністю застосовувати пацієнтам з анатомічною деформацією статевого члена (такою як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) та пацієнтам із захворюваннями, що можуть спричиняти розвиток пріяпізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз).

Порушення зору. Повідомлялося про порушення зору, включаючи центральну серозну хоріоретинопатію (CSCR) і випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва (NAION), пов'язані з прийомом інгібіторів ФДЕ5. Пацієнта слід повідомити про те, що у разі раптового погіршення зору необхідно припинити застосування препарату Аваналав® та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на зсідання крові. Дослідження *in vitro* на тромбоцитах людини вказують на те, що інгібітори ФДЕ5 не впливають на агрегацію тромбоцитів самі по собі, проте у супратерапевтичних дозах вони потенціюють антиагрегантний ефект донора оксиду азоту натрію нітропрусиду. У людей інгібітори ФДЕ5 не впливають на час зсідання крові ані при монотерапії, ані при застосуванні разом із ацетилсаліциловою кислотою.

Відомості щодо безпеки застосування аванафілу пацієнтам із порушеннями функції згортання крові або з активною пептичною виразкою шлунка відсутні. У зв'язку з цим аванафіл слід призначати таким пацієнтам лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Погіршення або раптова втрата слуху. Пацієнтів слід повідомити про необхідність припинення прийому інгібіторів ФДЕ5, у тому числі аванафілу, та негайного звернення за

медичною допомогою у разі раптового погіршення або зникнення слуху. Про ці явища, які можуть супроводжуватися шумом/дзвоном у вухах та запамороченням, повідомляли як про пов'язані у часі з прийомом інгібіторів ФДЕ5. Неможливо встановити, чи існує прямий зв'язок між цими явищами та застосуванням інгібіторів ФДЕ5 або іншими факторами.

Одночасне застосування альфа-блокаторів. Одночасне застосування альфа-блокаторів та аванафілу може призвести у деяких пацієнтів до симптоматичної артеріальної гіпотензії через адитивні вазодилатаційні ефекти (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно брати до уваги таке:

- Перш ніж розпочинати лікування препаратом Аваналав[®], стан пацієнта, який проходить терапію альфа-блокатором, повинен бути стабілізований. У пацієнтів, які демонструють гемодинамічну нестабільність на тлі монотерапії альфа-блокатором, спостерігається підвищений ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при одночасному застосуванні аванафілу.
- Для тих пацієнтів, стан яких є стабільним під час терапії альфа-блокатором, терапію аванафілом слід розпочинати з найнижчої дози – 50 мг.
- Для тих пацієнтів, які вже приймають оптимізовану дозу препарату Аваналав[®], терапію альфа-блокатором слід розпочинати з найнижчої дози. Поступове підвищення дози альфа-блокатора на тлі прийому аванафілу може супроводжуватися додатковим зниженням артеріального тиску.
- На безпеку комбінованого застосування аванафілу і альфа-блокаторів можуть впливати інші фактори, в тому числі зниження об'єму циркулюючої крові та застосування інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Одночасне застосування інгібіторів СYP3A4. Одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як кетоконазол або ритонавір, протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування інших лікарських засобів для лікування еректильної дисфункції. Безпека та ефективність застосування препарату Аваналав[®] у комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ5 або з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися. Пацієнтів слід застерегти від застосування препарату Аваналав[®] у комбінації з такими лікарськими засобами.

Одночасне вживання алкоголю. Вживання алкоголю у комбінації із застосуванням аванафілу збільшує ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтів слід застерегти, що одночасне застосування аванафілу та алкоголю збільшує ймовірність розвитку артеріальної гіпотензії, запаморочення або синкопе. Лікарі також повинні проінструктувати пацієнтів про те, що потрібно робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

Популяції, у яких дія препарату не вивчалася. Дія аванафілу не вивчалася у пацієнтів з еректильною дисфункцією, обумовленою пошкодженням спинного мозку або іншим неврологічним розладом, та у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок або печінки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб Аваналав® не призначений для застосування жінкам.

Даних щодо застосування аванафілу у вагітних жінок немає. Результати досліджень на тваринах не вказують на існування якого-небудь прямого або опосередкованого шкідливого впливу препарату на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи чи постнатальний розвиток потомства.

Період годування груддю. Даних щодо застосування аванафілу під час грудного вигодовування немає.

Фертильність. Після одноразового перорального прийому аванафілу в дозі 200 мг у здорових добровольців не спостерігалось ніякого його впливу на рухомість або морфологію сперматозоїдів. Відомо, що у клінічному дослідженні, проведеному за участю здорових добровольців і дорослих чоловіків з легкою еректильною дисфункцією, щоденне застосування пероральних доз аванафілу 100 мг протягом 26 тижнів не було пов'язане з будь-яким несприятливим впливом на концентрацію, кількість, рухливість або морфологію сперматозоїдів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Аваналав® має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Наявна інформація, що в процесі клінічних досліджень аванафілу повідомляли про випадки запаморочення та порушення зору, тому пацієнти повинні знати, як вони реагують на лікарський засіб Аваналав®, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза становить 100 мг, яку приймають за потреби приблизно за 15–30 хвилин до сексуальної активності. З огляду на індивідуальну ефективність та переносимість, дозу можна збільшити до максимальної – 200 мг або знизити до 50 мг. Максимальна рекомендована частота застосування – 1 раз на добу. Для отримання відповіді на лікування потрібна сексуальна стимуляція.

Особливі категорії пацієнтів

Чоловіки старшого віку (≥65 років). Для пацієнтів старшого віку коригування дози не потрібне. Щодо застосування препарату пацієнтам віком від 70 років наразі доступні дані обмежені.

Порушення функції нирок. Корекція дози для пацієнтів з легкою та помірною нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) не потрібна. Лікарський засіб Аваналав® протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну < 30 мл/хв)

(див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика» і «Протипоказання»). У пацієнтів з легкою або помірною нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв, але < 80 мл/хв) спостерігалось зниження ефективності препарату порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Порушення функції печінки. Лікарський засіб Аваналав® протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою дисфункцією (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика» і «Протипоказання»). У пацієнтів з легкою або помірною печінковою дисфункцією (клас А або В за класифікацією Чайлда-П'ю) лікування препаратом слід розпочинати з мінімальної ефективної дози з подальшим коригуванням, враховуючи переносимість.

Застосування чоловікам із цукровим діабетом. Для пацієнтів із цукровим діабетом коригування дози не потрібно.

Застосування пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби

Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4. Одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, ритонавір, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, саквінавір і телітроміцин) протипоказане (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Для пацієнтів, які отримують супутнє лікування помірними інгібіторами CYP3A4 (такими як еритроміцин, ампренавір, апрепітант, дилтіазем, флуконазол, фозампренавір та верапаміл), максимальна рекомендована доза аванафілу становить 100 мг, і при цьому необхідно дотримуватися інтервалу між прийомами доз у щонайменше 48 годин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування. У разі прийому лікарського засобу Аваналав® під час їди початок дії може настати пізніше порівняно з прийомом натще (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Не застосовують дітям (віком до 18 років).

Передозування.

У випадках передозування за необхідності слід вживати стандартних підтримувальних заходів. Не передбачається, що гемодіаліз прискорюватиме кліренс аванафілу, оскільки аванафіл значною мірою зв'язується з білками плазми крові і не виводиться із сечею.

Здоровим добровольцям аванафіл призначали в одноразових дозах до 800 мг, а пацієнтам – у багаторазових дозах до 300 мг на добу. Небажані реакції були подібними до тих, що спостерігаються при застосуванні нижчих доз, проте зростала їхня частота та тяжкість.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Найпоширенішими побічними реакціями, про які повідомлялося в клінічних дослідженнях, були головний біль, припливи, закладеність носа та пазух і біль у спині. Загальні побічні реакції та побічні реакції у пацієнтів, які отримували аванафіл, спостерігалися частіше у пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) <25 (пацієнти з нормальним ІМТ).

У довгостроковому клінічному дослідженні відсоток пацієнтів, у яких спостерігалися побічні реакції, зменшувався зі збільшенням тривалості впливу.

Побічні реакції, які спостерігалися під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень класифіковані за системами органів (відповідно до MedDRA) та по частоті виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ – $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). У кожній групі частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

З боку імунної системи: рідко – сезонна алергія.

З боку психіки: рідко – безсоння, передчасна еякуляція, неадекватний афект.

З боку нервової системи: часто – головний біль; нечасто – запаморочення, сонливість, синусовий головний біль; рідко – психомоторна гіперактивність.

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору.

З боку серця: нечасто – посилене серцебиття; рідко – стенокардія, тахікардія.

З боку судин: часто – гіперемія; нечасто – гарячі припливи; рідко – артеріальна гіпертензія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – закладений ніс; нечасто – закладені синуси, задишка при фізичному навантаженні; рідко – ринорея, застійні явища у верхніх дихальних шляхах, епістаксис (носова кровотеча).

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – диспепсія, нудота, блювання, дискомфорт у шлунку; рідко – сухість у роті, гастрит, біль у нижніх відділах живота, діарея.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – висипання.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – біль у спині, напруженість м'язів; рідко – біль у боці, міалгія, м'язові спазми.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: рідко – полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – розлади з боку статевого члена, спонтанна пенільна ерекція, генітальний свербіж.

Інфекційні та паразитарні захворювання: рідко – грип, назофарингіт.

Метаболічні та аліментарні розлади: рідко – подагра.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату: нечасто – підвищена втомлюваність; рідко – загальна слабкість, біль у грудній клітці, грипоподібне захворювання, периферичний набряк.

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів, відхилення від норми на електрокардіограмі, збільшення частоти серцевих скорочень; рідко – підвищення артеріального тиску, наявність крові в сечі, шум у серці, підвищення рівня простат- специфічного антигену, збільшення маси тіла, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення температури тіла.

Опис окремих побічних реакцій, що спостерігалися при застосуванні інших інгібіторів ФДЕ5, – неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва (НАІОН) і раптова втрата слуху – були зареєстровані в невеликій кількості постмаркетингових і клінічних випробувань інших інгібіторів ФДЕ5. Під час клінічних досліджень аванафілу не повідомлялося про жоден випадок (див. розділ «Особливості застосування»).

У невеликій кількості постмаркетингових і клінічних випробувань інших інгібіторів ФДЕ5 повідомлялося про пріапізм. Під час клінічних випробувань аванафілу не було зареєстровано жодного випадку.

Повідомлялося про гематурію, гематоспермію та кровотечу із статевого члена в невеликій кількості випадків постмаркетингових і клінічних досліджень інших інгібіторів ФДЕ5.

Зафіксовано випадки артеріальної гіпотензії після виходу на ринок з іншими інгібіторами ФДЕ5, а також про запаморочення, симптом, який зазвичай спричиняє зниження артеріального тиску, про яке повідомлялося в клінічних дослідженнях аванафілу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 таблетці у блістері; по 1 блістеру в пачці.

По 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua