

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. Препарати для лікування еректильної дисфункції.

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.

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 із 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 мікросомальних 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 у значній мірі 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 спостерігається 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.

Потенційні фармакодинамічні взаємодії 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, амілнітрит), 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 жодних випадків розвитку артеріальної гіпотензії, проте були відмічені 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.

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 відмічалися такі рівні зниження цього показника від вихідних значень, які мали 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 відмічалися такі рівні зниження цього показника від вихідних значень, які мали потенційну клінічну значущість (див. розділ «Особливості застосування»).

У жодній групі учасників дослідження не було повідомлень про синкопе або інші тяжкі небажані явища, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

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. – в 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 відмічалася зниження артеріального тиску без симптомів артеріальної гіпотензії, що усувалося протягом 1 години після початку. Аванафіл не чинив ніякого впливу на фармакокінетику амлодипіну, проте амлодипін збільшував максимальну і загальну експозицію аванафілу на 28 % та 60 % відповідно.

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 одноразового 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, апрепітант, 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.

Індукція 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-gp) та інгібітора Р-gp разом із дигоксином як субстратом у концентраціях, нижчих за розраховані концентрації в кишечнику. Потенціал аванафілу впливати на транспорт інших лікарських засобів, опосередкований Р-gp, 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.

Пріапізм. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою, якщо ерекція триває 4 годин і більше (пріапізм). Якщо у випадку пріапізму 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 пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз).

Порушення зору. У зв'язку із застосуванням інших інгібіторів ФДЕ5 повідомляли про порушення зору та випадки розвитку передньої ішемічної нейропатії зорового нерва неартеріального генезу. Пацієнта слід повідомити про те, що у разі раптового погіршення зору необхідно припинити застосування препарату Аваналав® та негайно звернутись 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® в 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 і 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 у дозі 200 мг у здорових добровольців не спостерігалось ніякого його впливу на рухомість або морфологію сперматозоїдів. Дотепер відсутні дані щодо сперматогенезу у здорових дорослих чоловіків та у дорослих чоловіків з легкою еректильною дисфункцією.

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) спостерігалася 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 потрібне.

Застосування пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби

Одночасне застосування інгібіторів СYP3A4. Одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами СYP3A4 (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 СYP3A4 (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 у значній мірі 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.

Побічні реакції, наведені нижче, 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).

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, 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 білірубіну в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення температури тіла.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Даний лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки. Повідомлення про підозрювані небажані реакції після схвалення лікарського засобу дозвоільними органами є важливою процедурою. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

АВАНАЛАВ®

(AVANALAV)

Состав:

действующее вещество: аванафил;

1 таблетка содержит 50 мг или 100 мг аванафила;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), кислота фумаровая, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кальция карбонат, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, светло-желтого цвета. Допускаются вкрапления почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ G04B E10.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Аванафил является высокоселективным и мощным обратным ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), специфического к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ). Когда сексуальная стимуляция вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 аванафилом обуславливает повышение уровня цГМФ в пещеристых телах полового члена. Это способствует расслаблению гладких мышц и приток крови в ткани полового члена, что вызывает эрекцию. Аванафил не проявляет эффекта при отсутствии сексуальной стимуляции. Фармакодинамические эффекты

С исследований *in vitro* известно, что аванафил является высокоселективным относительно ФДЭ5. Его эффект относительно ФДЭ5 является более мощным, других известных фосфодиэстераз (в >100 раз более мощный, чем к ФДЭ6; в >1000 раз более мощный, чем к ФДЕ4, ФДЕ8 и ФДЕ10; у >5000 раз более мощный, чем к ФДЕ2 и ФДЕ7; в >10000 раз более мощный, чем к ФДЕ1, ФДЭ3, ФДЕ9 и ФДЕ11). Аванафил в >100 раз более мощный к ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ6, который проявляется в сетчатке и отвечает за фотопревращения. Селективность эффекта к ФДЭ5, которая примерно в 20000 раз мощнее, чем эффект к ФДЭ3 (фермент, который оказывается в сердце и кровеносных сосудах), важна с учетом того, что ФДЭ3 участвует в контроле сократительной функции миокарда.

Фармакокинетика.

Аванафил быстро всасывается после перорального приема, с медианой T_{max} от 30 до 45 минут. Его фармакокинетика является дозопропорциональной в рекомендуемом диапазоне доз. Он выводится преимущественно путем печеночного метаболизма (главным образом с помощью фермента CYP3A4). Одновременное применение мощных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола и ритонавира) ассоциировано с повышением площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) аванафила в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Терминальный период полувыведения аванафила составляет примерно 6–17 часов.

Абсорбция. Аванафил быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается в течение 0,5–0,75 часа после перорального приема натощак. В случае приема аванафила вместе с пищей с высоким содержанием жиров скорость всасывания снижается, при этом T_{max} замедляется в среднем на 1,25 часа, а C_{max} уменьшается в среднем на 39 % (при применении дозы 200 мг). При этом влияние на величину AUC отсутствовало. Небольшие изменения C_{max} аванафила расцениваются как имеющие минимальную клиническую значимость.

Распределение. Аванафил связывается с белками плазмы крови примерно на 99 %. Связывание с белками не зависит от общей концентрации действующего вещества, возраста, функции почек и печени. Аванафил не продемонстрировал кумуляции в плазме крови при применении в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. По

результатам определения содержания аванафила в сперме здоровых добровольцев через 45–90 минут после приема препарата, в сперме пациентов может находиться менее чем 0,0002 % принятой дозы.

Биотрансформация. Аванафил выводится из организма в основном с помощью микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Концентрация основных циркулирующих метаболитов – М4 и М16 – в плазме крови составляет примерно 23 % и 29 % от концентрации исходного соединения соответственно. Метаболит М4 имеет профиль селективности относительно фосфодиэстеразы, подобный к такому у аванафила, а его ингибирующая активность в отношении ФДЭ5 в условиях *in vitro* равна 18 % от активности аванафила. Таким образом, М4 обеспечивает примерно 4 % от общей фармакологической активности препарата. Метаболит М16 был неактивным относительно ФДЭ5.

Выведение. У людей аванафил в значительной степени метаболизируется. После перорального приема аванафил выводится в виде метаболитов, преимущественно с калом (примерно 63 % принятой пероральной дозы), и в меньшей степени – с мочой (примерно 21 % принятой пероральной дозы).

Другие отдельные категории пациентов

Мужчины старшего возраста. Пациенты старшего возраста (от 65 лет) имели экспозицию препарата, сравнимую с экспозицией, которая наблюдалась у пациентов более молодого возраста (18–45 лет). Однако данные о лицах от 70 лет пока ограничены.

Нарушения функции почек. У пациентов с легкой (клиренс креатинина ≥ 50 – < 80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина ≥ 30 – < 50 мл/мин) дисфункцией почек фармакокинетика аванафила после однократного приема дозы 200 мг не изменялась. Относительно пациентов с тяжелой дисфункцией почек и пациентов с терминальной стадией заболевания почек, которые получают гемодиализ, данные отсутствуют.

Нарушения функции печени. После однократного приема дозы 200 мг пациенты с легкой дисфункцией печени (класс А по классификации Чайлда–Пью) имели экспозицию препарата, сравнимую с экспозицией, которая наблюдалась у лиц с нормальной функцией печени. Пациенты с умеренной дисфункцией печени (класс В по классификации Чайлда–Пью) через 4 часа после однократного приема аванафила в дозе 200 мг имели экспозицию препарата, сравнимую с экспозицией, которая наблюдалась у лиц с нормальной функцией печени. Максимальная концентрация и экспозиция были подобны таковым, которые наблюдались у лиц с нормальной функцией печени после приема аванафила в эффективной дозе – 100 мг.

Клинические характеристики.

Показания.

Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.

Для обеспечения эффективности препарата Аваналав® необходима сексуальная стимуляция.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Одновременный прием любых форм органических нитратов или доноров оксида азота (например, амилнитрит) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующее применение ингибиторов ФДЭ5, включая аванафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, так как это может потенциально привести к развитию симптомной артериальной гипотензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Врачи должны взвешивать потенциальный риск сексуальной активности для сердечной функции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде чем назначать препарат Аваналав®.

Применение аванафила противопоказано таким категориям пациентов:

- пациенты, которые в течение последних 6 месяцев перенесли инфаркт миокарда, инсульт или опасную для жизни аритмию;
- пациенты с артериальной гипотензией (артериальное давление $<90/50$ мм рт. ст.) или с артериальной гипертензией (артериальное давление $>170/100$ мм рт. ст.) в состоянии покоя;
- пациенты с нестабильной стенокардией, стенокардией при сексуальной активности или застойной сердечной недостаточностью функционального класса 2 или выше (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов).

Тяжелое нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлда-Пью).

Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Потеря зрения на один глаз вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва неартериального генеза (NAION), независимо от наличия связи этого случая с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел «Особенности применения»).

Наследственное дегенеративное заболевание сетчатки.

Одновременный прием мощных ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон,

нелфинавир, саквинавир и телитромицин (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия с аванафилом

Нитраты. Известно, что у здоровых добровольцев аванафил усиливает гипотензивные эффекты нитратов по сравнению с плацебо. Считается, что это обусловлено комбинированным воздействием нитратов и аванафила на механизм оксида азота/цГМФ. В связи с этим назначение аванафила пациентам, которые принимают любые формы органических нитратов или доноров оксида азота (например, амилнитрит), противопоказано. У пациента, принимавшего аванафил в последние 12 часов, при медицински обоснованном назначении нитратов в случае опасного для жизни состояния возрастает вероятность значимого и потенциально опасного снижения артериального давления. Даже в таких обстоятельствах нитраты следует применять только при условии тщательного медицинского наблюдения и с надлежащим мониторингом гемодинамики (см. раздел «Противопоказания»).

Лекарственные средства, снижающие системное артериальное давление. Как вазодилататор, аванафил может снижать системное артериальное давление. Если препарат Аваналав® применяют в комбинации с другим лекарственным средством, которое снижает системное артериальное давление, аддитивные эффекты могут приводить к симптоматической артериальной гипотензии (например, к головокружению, ощущению бреда, синкопе или состоянию, близкому к синкопе). Есть информация, что в ходе клинических исследований не наблюдалось никаких случаев развития артериальной гипотензии, однако были отмечены отдельные эпизоды головокружения (см. раздел «Побочные реакции»). Во время этих исследований был зарегистрирован один эпизод синкопе в группе плацебо и один эпизод синкопе в группе приема аванафила в дозе 100 мг.

Пациенты с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, со стенозом аортального клапана, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом) и пациенты с тяжелыми нарушениями вегетативного контроля артериального давления могут быть особенно чувствительными к действию вазодилататоров, в том числе к аванафилу.

Альфа-блокаторы. Есть информация о том, что гемодинамические взаимодействия препарата с доксазозином и тамсулозином изучали у здоровых добровольцев в одном перекрестном исследовании с двумя периодами. У пациентов, получавших стабильную терапию доксазозином, среднее максимальное снижение систолического артериального давления в положении стоя и лежа на спине (с поправкой на плацебо) после приема аванафила составляло 2,5 мм рт. ст. и 6,0 мм рт. ст. соответственно. В целом у 7 из 24 участников исследования после приема аванафила отмечались такие уровни снижения этого показателя от исходных значений, которые имели потенциальную клиническую значимость (см. раздел «Особенности применения»).

Известно, что у пациентов, получавших стабильную терапию тамсулозином, среднее

максимальное снижение систолического артериального давления в положении стоя и лежа на спине (с поправкой на плацебо) после приема аванафила составляло 3,6 мм рт. ст. и 3,1 мм рт. ст. соответственно, и у 5 из 24 участников исследования после приема аванафила отмечались такие уровни снижения этого показателя от исходных значений, которые имели потенциальную клиническую значимость (см. раздел «Особенности применения»).

Ни в одной группе участников исследования не было сообщений о синкопе или других тяжелых нежелательных явлениях, связанных со снижением артериального давления.

Другие антигипертензивные препараты, кроме альфа-блокаторов. Известно, что для оценки влияния аванафила на потенцирование эффектов отдельных антигипертензивных лекарственных средств (амлодипина и эналаприла) по снижению артериального давления было проведено клиническое исследование. Результаты исследования показали, что при одновременном применении аванафила среднее максимальное снижение артериального давления в положении лежа на спине составляло 2/3 мм рт. ст. по сравнению с плацебо в группе применения эналаприла и 1/-1 мм рт. ст. – в группе применения амлодипина.

Статистически значимая разница в максимальном снижении диастолического артериального давления в положении лежа на спине по сравнению с плацебо наблюдалась только в группе комбинированного применения эналаприла и аванафила, при этом уровень снижения артериального давления возвращался к исходным значениям через 4 часа после приема дозы аванафила. В обеих группах было по одному пациенту, у которых отмечалось снижение артериального давления без симптомов артериальной гипотензии, что устранялось в течение 1 часа после начала. Аванафил не оказывал никакого влияния на фармакокинетику амлодипина, однако амлодипин увеличивал максимальную и общую экспозицию аванафила на 28 % и 60 % соответственно.

Алкоголь. Употребление алкоголя в комбинации с применением аванафила увеличивает риск развития симптоматической артериальной гипотензии. Есть информация, что в одном перекрестном исследовании, в котором здоровым добровольцам однократно применяли дозу препарата, среднее максимальное снижение диастолического артериального давления было статистически значимо больше после приема аванафила с алкоголем, чем после приема только аванафила (на 3,2 мм рт. ст.) или только алкоголя (на 5,0 мм рт. ст.) (см. раздел «Особенности применения»).

Другие средства лечения эректильной дисфункции. Безопасность и эффективность применения аванафила в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ5 или с другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались (см. раздел «Особенности применения»).

Влияние других веществ на аванафил

Аванафил является субстратом CYP3A4 и метаболизируется этим ферментом. С исследований известно, что лекарственные средства, которые ингибируют CYP3A4, могут увеличивать AUC аванафила.

Ингибиторы CYP3A4. Кетоконазол (400 мг в сутки), который является селективным и очень мощным ингибитором CYP3A4, увеличивал C_{max} и AUC аванафила после его однократного приема в дозе 50 мг в 3 раза и в 14 раз соответственно и продлевал

период полувыведения аванафила примерно до 9 часов. Ритонавир (600 мг 2 раза в сутки), который является очень мощным ингибитором CYP3A4 и также ингибирует CYP2C9, увеличивал C_{max} и AUC аванафила после его однократного приема в дозе 50 мг примерно в 2 раза и в 13 раз соответственно и продлевал период полувыведения аванафила примерно до 9 часов. Ожидается, что другие мощные ингибиторы CYP3A4 (например, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир и телитромицин) будут обуславливать подобные эффекты. Таким образом, одновременное применение аванафила с мощными ингибиторами CYP3A4 противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

Эритромицин (500 мг 2 раза в сутки), который является умеренным ингибитором CYP3A4, увеличивал C_{max} и AUC аванафила после его однократного приема в дозе 200 мг примерно в 2 раза и в 3 раза соответственно и продлевал период полувыведения аванафила примерно до 8 часов. Ожидается, что другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил) будут обуславливать подобные эффекты. В связи с этим для пациентов, которые одновременно принимают умеренные ингибиторы CYP3A4, максимальная рекомендованная доза аванафила составляет 100 мг каждые 48 часов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Хотя взаимодействия с конкретными препаратами не изучали, другие ингибиторы CYP3A4, в том числе грейпфрутовый сок, вероятно, будут увеличивать AUC аванафила. Пациентов следует предостеречь от употребления грейпфрутового сока в течение 24 часов до приема аванафила.

Субстрат CYP3A4. Амлодипин (5 мг в сутки) увеличивал C_{max} и AUC аванафила после его однократного приема в дозе 200 мг примерно на 28 % и 60 % соответственно. Эти изменения AUC не расцениваются как клинически значимые. Однократный прием аванафила не влиял на уровень амлодипина в плазме крови.

Хотя взаимодействия аванафила с ривароксабаном и апиксабаном (оба – субстраты CYP3A4) специально не изучались, такие взаимодействия не ожидаются.

Индукторы ферментов цитохрома P450. Потенциальное воздействие индукторов ферментов CYP, особенно индукторов CYP3A4 (например, бозентан, карбамазепин, эфавиренц, фенobarбитал и рифампицин), на фармакокинетику и эффективность аванафила не изучалось. Одновременное применение аванафила и индукторов ферментов CYP не рекомендуется, поскольку это может снизить эффективность аванафила.

Влияние аванафила на другие лекарственные средства

Ингибирование ферментов цитохрома P450. С исследований *in vitro* известно, что аванафил (на микросомах печени человека) продемонстрировал незначительный потенциал лекарственных взаимодействий, опосредованных ферментами CYP1A1/2, 2A6, 2B6 и 2E1. Кроме того, метаболиты аванафила (M4, M16 и M27) также продемонстрировали минимальное ингибирование ферментов CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Учитывая эти данные не ожидается, чтобы аванафил проявлял значимое влияние на другие лекарственные средства, которые метаболизируются этими ферментами.

Хотя данные, полученные в исследованиях *in vitro*, выявили потенциальные взаимодействия аванафила, опосредованные ферментами CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 и 3A4, дальнейшие

исследования с применением омепразола, розиглитазона и дезипрамина не выявили клинически значимых взаимодействий, опосредованных ферментами CYP 2C19, 2C8/9 и 2D6.

Индукция ферментов цитохрома P450. Оценка потенциала индуцирования ферментов CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 аванафилом, которая выполнялась на первичных гепатоцитах человека в исследованиях *in vitro*, не выявила никакого потенциала индуцирования этих ферментов в клинически значимых концентрациях.

Транспортеры. Результаты исследований *in vitro* продемонстрировали умеренный потенциал действия аванафила в качестве субстрата Р-гликопротеина (Р-gp) и ингибитора Р-gp вместе с дигоксином как субстратом в концентрациях, ниже за расчетные концентрации в кишечнике. Потенциал аванафила влиять на транспорт других лекарственных средств, опосредованный Р-gp, неизвестен.

По результатам исследований *in vitro* аванафил при применении в клинически значимых концентрациях может выступать ингибитором BCRP (белка резистентности к раку молочной железы). В клинически значимых концентрациях аванафил не является ингибитором транспортных белков OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 и BSEP.

Влияние аванафила на другие транспортеры пока неизвестно.

Риоцигуат. Имеется информация, что доклинические исследования продемонстрировали аддитивный эффект снижения системного артериального давления при применении ингибиторов ФДЭ5 в комбинации с риоцигуатом. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивные эффекты ингибиторов ФДЭ5. Не было получено доказательных данных в пользу благоприятного клинического эффекта применения такой комбинации в исследуемых популяциях. Сопутствующее применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ5, в том числе аванафила, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Особенности применения.

Прежде чем назначать медикаментозное лечение, необходимо собрать медицинский анамнез и провести общий медицинский осмотр для диагностики эректильной дисфункции и определения ее возможных первичных причин.

Сердечно-сосудистая функция. Перед началом любой терапии по поводу эректильной дисфункции врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, поскольку сексуальная активность обуславливает определенный риск для сердечной функции (см. раздел «Противопоказания»). Аванафил имеет вазодилататорные свойства, что приводит к легкому временному снижению артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») и потенцирует гипотензивный эффект нитратов (см. раздел «Противопоказания»). Пациенты с обструкцией выходного тракта левого желудочка, например со стенозом аортального клапана или с идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилататоров, в том числе к ингибиторам ФДЭ5.

Приапизм. Пациентов следует проинструктировать о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью, если эрекция длится 4 часа и более (приапизм).

Если в случае приапизма не назначить должное неотложное лечение, может возникнуть повреждение ткани полового члена и необратимая потеря потенции. Аванафил следует с осторожностью применять пациентам с анатомической деформацией полового члена (такой как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и пациентам с заболеваниями, которые могут приводить к развитию приапизма (такими как серповидноклеточная анемия, множественная миелома или лейкоз).

Нарушение зрения. В связи с применением других ингибиторов ФДЭ5 сообщалось о нарушении зрения и случаях развития передней ишемической нейропатии зрительного нерва неартериального генеза. Пациенту следует сообщить о том, что в случае внезапного ухудшения зрения необходимо прекратить применение препарата Аваналав® и немедленно обратиться к врачу (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на свертываемость крови. Исследования *in vitro* на тромбоцитах человека указывают на то, что ингибиторы ФДЭ5 не влияют на агрегацию тромбоцитов сами по себе, однако в супратерапевтических дозах они потенцируют антиагрегантный эффект донора оксида азота натрия нитропруссид. У людей ингибиторы ФДЭ5 не влияют на время свертывания крови ни при монотерапии, ни при применении с ацетилсалициловой кислотой.

Сведения о безопасности применения аванафила пациентам с нарушениями функции свертывания крови или с активной пептической язвой желудка отсутствуют. В связи с этим аванафил следует назначать таким пациентам только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Ухудшение или внезапная потеря слуха. Пациентам следует сообщить о необходимости прекращения приема ингибиторов ФДЭ5, в том числе аванафила, и немедленного обращения за медицинской помощью в случае внезапного ухудшения или исчезновения слуха. Об этих явлениях, которые могут сопровождаться шумом/звоном в ушах и головокружением, сообщали как о связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5. Невозможно установить, существует ли прямая связь между этими явлениями и применением ингибиторов ФДЭ5 или другими факторами.

Одновременное применение альфа-блокаторов. Одновременное применение альфа-блокаторов и аванафила может привести у некоторых пациентов к симптоматической артериальной гипотензии через аддитивные вазодилатирующие эффекты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо принимать во внимание следующее:

- Прежде чем начинать лечение препаратом Аваналав®, состояние пациента, который проходит терапию альфа-блокаторами, должно быть стабилизировано. У пациентов, которые демонстрируют гемодинамическую нестабильность на фоне монотерапии альфа-блокатором, наблюдается повышенный риск развития симптоматической артериальной гипотензии при одновременном применении аванафила.
- Для тех пациентов, состояние которых является стабильным при терапии альфа-блокаторами, терапию аванафилом следует начинать с наиболее низкой дозы – 50 мг.
- Для тех пациентов, которые уже принимают оптимизированную дозу препарата Аваналав®, терапию альфа-блокатором следует начинать с наиболее низкой дозы. Постепенное повышение дозы альфа-блокатора на фоне приема аванафила может сопровождаться

дополнительным снижением артериального давления.

· На безопасность комбинированного применения аванафила и альфа-блокаторов могут влиять и другие факторы, в том числе снижение объема циркулирующей крови и применение других антигипертензивных лекарственных средств.

Одновременное применение ингибиторов СYP3A4. Одновременное применение аванафила с мощными ингибиторами СYP3A4, такими как кетоконазол или ритонавир, противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Одновременное применение других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции. Безопасность и эффективность применения препарата Аваналав® в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ5 или с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Пациентов следует предостеречь от применения препарата Аваналав® в комбинации с такими лекарственными средствами.

Одновременное употребление алкоголя. Употребление алкоголя в сочетании с применением аванафила увеличивает риск развития симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентов следует предостеречь, что одновременное применение аванафила и алкоголя увеличивает вероятность развития артериальной гипотензии, головокружения или синкопе. Врачи также должны проинструктировать пациентов о том, что нужно делать в случае возникновения симптомов постуральной гипотензии.

Популяции, у которых действие препарата не изучалось. Действие аванафила не изучалось у пациентов с эректильной дисфункцией, обусловленной повреждением спинного мозга или другим неврологическим расстройством, и у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Лекарственное средство Аваналав® не предназначено для применения женщинам.

Данных по применению аванафила у беременных женщин нет. Результаты исследований на животных не указывают на существование какого-либо прямого или косвенного вредного влияния препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие потомства.

Период кормления грудью. Данных о применении аванафила в период грудного вскармливания нет.

Фертильность. После однократного перорального приема аванафила в дозе 200 мг у здоровых добровольцев не наблюдалось никакого его влияния на подвижность или морфологию сперматозоидов. В настоящее время отсутствуют данные относительно сперматогенеза у здоровых взрослых мужчин и у взрослых мужчин с легкой эректильной дисфункцией.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственное средство Аваналав® имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Есть информация, что в ходе клинических исследований аванафила сообщали о случаях головокружения и нарушениях зрения, поэтому пациенты должны знать, как они реагируют на лекарственное средство Аваналав®, прежде чем управлять автомобилем или работать с механизмами.

Способ применения и дозы.

Дозировка

Рекомендуемая доза составляет 100 мг, которую принимают при необходимости примерно за 15–30 минут до сексуальной активности. Учитывая индивидуальную эффективность и переносимость, дозу можно увеличить до максимальной – 200 мг или снизить до 50 мг. Максимальная рекомендованная частота применения – 1 раз в сутки. Для получения ответа на лечение нужна сексуальная стимуляция.

Особые категории пациентов

Мужчины старшего возраста (≥65 лет). Для пациентов старшего возраста коррекции дозы не требуется. Относительно применения препарата пациентам в возрасте от 70 лет пока доступные данные ограничены.

Нарушения функции почек. Коррекция дозы для пациентов с легкой и умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина ≥30 мл/мин) не требуется. Лекарственное средство Аваналав® противопоказан пациентам с тяжелой почечной дисфункцией (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Противопоказания»).

У пациентов с легкой или умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина ≥30 мл/мин, но <80 мл/мин) наблюдалось снижение эффективности препарата по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Нарушения функции печени. Лекарственное средство Аваналав® противопоказано пациентам с тяжелой печеночной дисфункцией (класс С по классификации Чайлда-Пью) (см. разделы «Фармакологические свойства. Фармакокинетика» и «Противопоказания»). У пациентов с легкой или умеренной печеночной дисфункцией (класс А или В по классификации Чайлда-Пью) лечение препаратом следует начинать с минимальной эффективной дозы с последующей корректировкой, учитывая переносимость.

Применение мужчинам с сахарным диабетом. Для пациентов с сахарным диабетом коррекции дозы не требуется.

Применение пациентам, которые принимают другие лекарственные средства

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4. Одновременное применение аванафила с мощными ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и

телитромицин) противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Для пациентов, которые получают сопутствующее лечение умеренными ингибиторами СYP3A4 (такими как эритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фозампренавир и верапамил), максимальная рекомендуемая доза аванафила составляет 100 мг, и при этом необходимо соблюдать интервал между приемами доз не менее чем 48 часов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

-

Способ применения

Для перорального применения. В случае приема лекарственного средства Аваналав® во время еды начало действия может наступить позже по сравнению с приемом натощак (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети.

Не применяют детям (в возрасте до 18 лет).

Передозировка.

В случаях передозировки при необходимости следует предпринять стандартные поддерживающие мероприятия. Не предполагается, что гемодиализ ускорит клиренс аванафила, поскольку аванафил в значительной степени связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

Здоровым добровольцам аванафил назначался в однократных дозах до 800 мг, а пациентам – в многократных дозах до 300 мг в сутки. Нежелательные реакции были подобны тем, которые наблюдаются при применении низших доз, однако увеличивалась их частота и тяжесть.

Побочные реакции.

Побочные реакции, приведенные ниже, классифицированы по системам органов (в соответствии с MedDRA) и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: редко – сезонная аллергия.

Со стороны психики: редко – бессонница, преждевременная эякуляция, неадекватный аффект.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; *нечасто* – головокружение, сонливость, синусовая головная боль; *редко* – психомоторная гиперактивность.

Со стороны органов зрения: нечасто – нечеткость зрения.

Со стороны сердца: нечасто – усиленное сердцебиение; редко – стенокардия, тахикардия.

Со стороны сосудов: часто – гиперемия; нечасто – горячие приливы, артериальная гипертензия.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенный нос; нечасто – заложены синусы, одышка при физической нагрузке; редко – ринорея, застойные явления в верхних дыхательных путях, эпистаксис (носовое кровотечение).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – диспепсия, тошнота, рвота, дискомфорт в желудке; редко – сухость во рту, гастрит, боль в нижних отделах живота, диарея.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – сыпь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто – боль в спине, напряженность мышц; редко – боль в боку, миалгия, мышечные спазмы.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – нарушения со стороны полового члена, спонтанная пенильная эрекция, генитальный зуд.

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – грипп, назофарингит.

Метаболические и алиментарные расстройства: редко – подагра.

Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: нечасто – повышенная утомляемость; редко – общая слабость, боль в грудной клетке, гриппоподобное заболевание, периферический отек.

Лабораторные показатели: нечасто – повышение уровня печеночных ферментов, отклонения от нормы на электрокардиограмме, увеличение частоты сердечных сокращений; редко – повышение артериального давления, наличие крови в моче, шум в сердце, повышение уровня простатспецифического антигена, увеличение массы тела, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня креатинина в крови, повышение температуры тела.

-

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро идентифицировать новую информацию по безопасности. Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 1 таблетке в блистере; по 1 блистеру в пачке.

По 4 таблетки в блистере; по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua