

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

фармакодинаміка

Механізм дії

Аванафіл є високоселективним та потужним оборотним інгібітором фосфодіестерази (ФДЕ) 5-го типу, специфічної до циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Коли сексуальна стимуляція спричиняє місцеве вивільнення оксиду азоту, інгібування ФДЕ5 аванафілом зумовлює підвищення 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 потужнішим, ніж стосовно інших відомих ФДЕ ($y > 100$ разів потужніший, ніж щодо ФДЕ6; $y > 1000$ разів потужніший, ніж щодо ФДЕ4, ФДЕ8 і ФДЕ10; $y > 5000$ разів потужніший, ніж щодо ФДЕ2 і ФДЕ7; $y > 10\,000$ разів потужніший, ніж щодо ФДЕ1, ФДЕ3, ФДЕ9 і ФДЕ11). Аванафіл $y > 100$ разів потужніший щодо ФДЕ5, ніж щодо ФДЕ6, яка виявляється у сітківці та відповідає за фотоперетворення. Селективність ефекту щодо ФДЕ5, який приблизно $y 20\,000$ 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 хв. Його фармакокінетика є дозопропорційною у рекомендованому діапазоні доз. Він виводиться переважно шляхом печінкового метаболізму (головним чином за допомогою ферменту CYP 3A4). Одночасне застосування потужних інгібіторів CYP 3A4 (наприклад кетоконазолу і ритонавіру) асоційоване з підвищенням АUC аванафілу в плазмі крові (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ). Термінальний $T_{1/2}$ аванафілу становить приблизно 6–17 год.

Абсорбція. Аванафіл швидко всмоктується. C_{max} у плазмі крові досягається впродовж 0,5–0,75 год 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 год, а C_{max} зменшується в середньому на 39% (при застосуванні дози 200 мг). При цьому вплив на АUC 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 хв після прийому препарату може міститися менше ніж 0,0002% прийнятої дози.

Біотрансформація. Аванафіл виводиться з організму здебільшого за допомогою мікросомальних ізоферментів печінки CYP 3A4 (основний шлях) та CYP 2C9 (другорядний шлях). Концентрація основних циркулюючих метаболітів — M4 і M16 — у плазмі крові становить приблизно 23 і 29% концентрації вихідної сполуки відповідно. Метаболіт M4 має профіль селективності щодо ФДЕ, подібний до такого в аванафілу, а його інгібуюча активність щодо ФДЕ5 в умовах *in vitro* становить 18% активності аванафілу. Таким чином, M4 забезпечує приблизно 4% 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 досі 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 із тяжкою дисфункцією нирок та осіб 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, зівставну з експозицією, яка спостерігалася у осіб з нормальною функцією печінки. Пацієнти з помірною дисфункцією печінки (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) через 4 год після одноразового прийому аванафілу в дозі 200 мг мали експозицію препарату, зівставну з експозицією, яка спостерігається у осіб з нормальною функцією печінки. C_{max} та експозиція були подібними до таких, які спостерігалися в осіб з нормальною функцією печінки після прийому аванафілу в ефективній дозі — 100 мг.

ПОКАЗАННЯ

лікування у разі еректильної дисфункції у дорослих чоловіків.

Для забезпечення ефективності препарату Аваналав потрібна сексуальна стимуляція.

ЗАСТОСУВАННЯ

дозування

Рекомендована доза становить 100 мг, яку приймають за потреби приблизно за 15–30 хв до сексуальної активності. З огляду на індивідуальну ефективність та переносимість, дозу можна підвищити 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 із тяжкою нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. 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 із тяжкою печінковою дисфункцією (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) (див. 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 СYP 3A4. Одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами СYP 3A4 (такими як кетоназол, ритонавір, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, саквінавір і телітроміцин) протипоказане (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ, ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ і ЗАСТОСУВАННЯ).

Для пацієнтів, які отримують поєднане лікування помірними інгібіторами СYP 3A4 (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 — щонайменше 48 год (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

Спосіб застосування. Для перорального застосування. У разі прийому лікарського засобу Аваналав під час їди початок дії може настати пізніше порівняно з прийомом натще (див. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, *Фармакокінетика*).

Діти. Не застосовують у дітей (віком до 18 років).

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 амлінітрил) (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

Поєднане застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи аванафіл, зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки це може потенційно призвести до розвитку симптомної артеріальної гіпотензії (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ).

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 пацієнтам:

- які протягом останніх 6 міс перенесли інфаркт міокарда, інсульт або небезпечну для життя аритмію;
- з артеріальною гіпотензією (АТ <90/50 мм рт. ст.) або з АГ (АТ >170/100 мм рт. ст.) у стані спокою;
- з нестабільною стенокардією, стенокардією при сексуальній активності або застійною серцевою недостатністю функціонального класу ≥ 2 (за класифікацією NYHA).

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. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Спадкове дегенеративне захворювання сітківки.

Одночасний прийом потужних інгібіторів СYP 3A4, таких як кетоконазол, ритонавір, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, саквінавір і телітроміцин (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ і ЗАСТОСУВАННЯ).

ПОБІЧНА ДІЯ

нижченаведені побічні реакції класифіковані за системами органів (відповідно до MedDRA) та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); 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 органа зору: нечасто — нечіткість зору.

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

З боку судин: часто — гіперемія; нечасто — припливи, АГ.

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 ШКТ: нечасто — диспепсія, нудота, блювання, дискомфорт у шлунку; рідко — сухість у роті, гастрит, біль у нижній ділянці 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 ЕКГ, підвищення ЧСС; рідко — підвищення АТ, наявність крові в сечі, шум у серці, підвищення рівня простатспецифічного антигену, збільшення маси тіла, підвищення рівня білірубину в крові, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення температури тіла.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

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

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 зумовлює певний ризик для серцевої функції (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ). Аванафіл має вазодилататорні властивості, що призводить до легкого тимчасового зниження АТ (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ) і потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ). Пацієнти з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, наприклад зі стенозом аортального клапана чи з ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом, можуть бути чутливими до дії вазодилататорів, у тому числі до інгібіторів ФДЕ5.

Пріяпізм. Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність негайного звернення за медичною допомогою, якщо ерекція триває ≥ 4 год (пріяпізм). Якщо у разі пріяпізму не застосувати 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 чи 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 звернутися до лікаря (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

Вплив на згортання крові. Дослідження *in vitro* на тромбоцитах людини свідчать про 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 згортання крові ні при монотерапії, ні 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 цим 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 блокаторів α -адренорецепторів. Одночасне застосування блокаторів α -адренорецепторів та аванафілу може призвести у деяких пацієнтів до симптоматичної артеріальної гіпотензії внаслідок адитивних вазодилатаційних ефектів (див. 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 блокатором α -адренорецепторів, повинен бути стабілізований. У пацієнтів, які демонструють гемодинамічну нестабільність на тлі монотерапії блокатором α -адренорецепторів, спостерігається підвищений ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при одночасному застосуванні аванафілу.
- Для пацієнтів, стан яких є стабільним під час терапії блокатором α -адренорецепторів, терапію аванафілом слід розпочинати з найнижчої дози — 50 мг.

- Для пацієнтів, які вже приймають оптимізовану дозу препарату Аваналав, терапію блокатором α -адренорецепторів слід розпочинати з найнижчої дози. Поступове підвищення дози блокатора α -адренорецепторів на тлі прийому аванафілу може супроводжуватися додатковим зниженням АТ.
- На безпеку комбінованого застосування аванафілу і блокаторів α -адренорецепторів можуть впливати інші фактори, в тому числі зменшення ОЦК та застосування інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Одночасне застосування інгібіторів СYP 3A4. Одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами СYP 3A4, такими як кетоконазол або ритонавір, протипоказане (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ, ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ і ЗАСТОСУВАННЯ).

Одночасне застосування інших лікарських засобів для лікування у разі еректильної дисфункції. Безпека та ефективність застосування препарату Аваналав у комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ5 чи з іншими препаратами для лікування у разі 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 підвищує ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії (див. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ і ЗАСТОСУВАННЯ). Пацієнтів слід застерегти, що одночасне застосування аванафілу й алкоголю підвищує імовірність розвитку артеріальної гіпотензії, запаморочення або синкопе. Лікарі також повинні проінструктувати пацієнтів про те, що потрібно робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

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

Застосування у період вагітності чи годування грудьми

Вагітність. Лікарський засіб Аваналав не призначений для застосування у жінок.

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

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

Фертильність. Після одноразового перорального прийому аванафілу у дозі 200 мг у здорових добровольців не спостерігалася ніякого впливу на рухомість або морфологію сперматозоїдів. Досі відсутні дані щодо

сперматогенезу у здорових дорослих чоловіків та у дорослих чоловіків з легкою еректильною дисфункцією.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами чи роботі з 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 транспортними засобами або працювати з механізмами.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

потенційні фармакодинамічні взаємодії з аванафілом

Нітрати. Відомо, що у здорових добровольців аванафіл посилює гіпотензивні ефекти нітратів порівняно з плацебо. Вважається, що це зумовлено 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 аміннітрит), протипоказане. У пацієнта, який приймав аванафіл в останні 12 год, при медично обґрунтованому призначенні нітратів у разі небезпечного для життя стану зростає імовірність значущого та потенційно небезпечного зниження АТ. Навіть при таких обставинах нітрати слід застосовувати лише за умови ретельного медичного спостереження та з належним моніторингом гемодинаміки (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

Лікарські засоби, які знижують системний АТ. Як вазодилататор, аванафіл може знижувати системний АТ. Якщо препарат Аваналав застосовують у комбінації з іншим лікарським засобом, що знижує системний АТ, 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 відзначені окремі епізоди запаморочення (див. ПОБІЧНА ДІЯ). Під час цих досліджень 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 із важкими порушеннями вегетативного контролю АТ можуть бути особливо чутливими до дії вазодилататорів, у тому числі до аванафілу.

Блокатори α -адренорецепторів. 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 АТ у положенні стоячи і лежачи на спині (з поправкою на плацебо) після прийому аванафілу становило 2,5 і 6,0 мм рт. ст. відповідно. Загалом у 7 із 24 учасників дослідження після прийому аванафілу відзначали такі рівні зниження цього показника від вихідних значень, які мали потенційну клінічну значущість (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Відомо, що у пацієнтів, які отримували стабільну терапію тамсулозином, середнє максимальне зниження систолічного АТ у положенні стоячи і лежачи на спині (з поправкою на плацебо) після прийому аванафілу становило 3,6 і 3,1 мм рт. ст. відповідно, і у 5 із 24 учасників дослідження після прийому аванафілу відзначали такі рівні зниження цього показника від вихідних значень, які мали потенційну клінічну значущість (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

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

Інші антигіпертензивні препарати, окрім блокаторів α -адренорецепторів. Відомо, що для оцінки впливу аванафілу на потенціювання ефектів окремих антигіпертензивних лікарських засобів (амлодипіну та еналаприлу) зі зниження АТ було проведене клінічне дослідження. Результати дослідження показали, що при одночасному застосуванні аванафілу середнє максимальне зниження АТ 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 АТ у положенні лежачи на спині порівняно з плацебо спостерігалася лише у групі комбінованого застосування еналаприлу та аванафілу, при цьому рівень зниження АТ повертався до вихідних значень через 4 год після прийому дози аванафілу. В обох групах було по одному пацієнту, у яких відзначалося зниження АТ без симптомів артеріальної гіпотензії, що усувалося протягом 1 год після початку. Аванафіл не чинив жодного впливу на фармакокінетику амлодипіну, проте амлодипін підвищував максимальну і загальну експозицію аванафілу на 28 та 60% відповідно.

Алкоголь. Вживання алкоголю у комбінації із застосуванням аванафілу підвищує ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії. Наявна інформація, що у одному перехресному дослідженні, у якому здоровим добровольцям одноразового застосовували дозу препарату, середнє максимальне зниження діастолічного АТ було статистично значущо вищим 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. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Інші засоби лікування у разі еректильної дисфункції. Безпека та ефективність застосування аванафілу в комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ5 або з іншими засобами для лікування у разі еректильної дисфункції не вивчалися (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ).

Вплив інших речовин на аванафіл

Аванафіл є субстратом CYP 3A4 і метаболізується переважно цим ферментом. З досліджень відомо, що лікарські засоби, які інгібують CYP 3A4, можуть збільшувати AUC аванафілу.

Інгібітори CYP 3A4. Кетоконазол (400 мг/добу), який є селективним і дуже потужним інгібітором CYP 3A4, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 50 мг у 3 і 14 разів відповідно та подовжував $T_{1/2}$ аванафілу приблизно до 9 год. Ритонавір (600 мг 2 рази на добу), який є дуже потужним інгібітором CYP 3A4 і також інгібує CYP 2C9, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому у дозі 50 мг приблизно у 2 і 13 разів відповідно та подовжував $T_{1/2}$ аванафілу приблизно до 9 год. Очікується, що інші потужні інгібітори CYP 3A4 (наприклад ітраконазол, вориконазол, кларитроміцин, нефазодон, саквінавір, нелфінавір, індинавір, атазанавір і телітроміцин) будуть зумовлювати подібні ефекти. Таким чином, одночасне застосування аванафілу з потужними інгібіторами CYP 3A4 протипоказане (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ і ЗАСТОСУВАННЯ).

Еритроміцин (500 мг 2 рази на добу), який є помірним інгібітором CYP 3A4, збільшував C_{max} і AUC аванафілу після його одноразового прийому в дозі 200 мг приблизно у 2 і 3 рази відповідно та подовжував $T_{1/2}$ аванафілу приблизно до 8 год. Очікується, що інші помірні інгібітори CYP 3A4 (наприклад ампренавір, апрепітант, дилтіазем, флуконазол, фосампренавір і верапаміл) будуть зумовлювати подібні ефекти. З огляду на це для пацієнтів, які одночасно приймають помірні інгібітори CYP 3A4, максимальна рекомендована доза аванафілу становить 100 мг кожні 48 год (див. ЗАСТОСУВАННЯ).

Хоча взаємодії з конкретними препаратами не вивчали, інші інгібітори CYP 3A4, у тому числі грейпфрутовий сік, ймовірно, будуть збільшувати AUC аванафілу. Пацієнтів слід застерегти від вживання грейпфрутового соку протягом 24 год до прийому аванафілу.

Субстрат CYP 3A4. Амлодипін (5 мг/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 CYP 3A4) спеціально не вивчалися, такі взаємодії не очікуються.

Індуктори ферментів цитохрому P450. Потенційний вплив індукторів ферментів CYP, особливо індукторів CYP 3A4 (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 CYP 1A1/2, 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. При оцінці потенціалу індукування ферментів CYP 1A2, CYP 2B6 і CYP 3A4 аванафілом, яку виконували на первинних гепатоцитах людини у дослідженнях *in vitro*, не виявили жодного потенціалу індукування цих ферментів у клінічно значущих концентраціях.

Транспортери. Результати досліджень *in vitro* продемонстрували помірний потенціал дії аванафілу як субстрату P-глікопротеїну (P-gp) та інгібітора P-gp разом із дигоксином як субстратом у концентраціях, нижчих за розраховані концентрації в кишечнику. Потенціал аванафілу щодо впливу на транспорт інших лікарських засобів, опосередкований P-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 досі не відомий.

Ріоцигуат. Наявна інформація, що доклінічні дослідження продемонстрували адитивний ефект зниження системного АТ при застосуванні інгібіторів ФДЕ5 у комбінації з ріоцигуатом. У клінічних дослідженнях показано, що ріоцигуат посилює гіпотензивні ефекти інгібіторів ФДЕ5. Не отримано доказових даних на користь сприятливого клінічного ефекту застосування цієї комбінації у досліджуваних

популяціях. Поєднане застосування ріоцигуату та інгібіторів ФДЕ5, у тому числі аванафілу, протипоказане (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

у разі 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 й не виводиться із сечею.

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

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

при температурі не вище 25 °С.