

# PROSPECTO AVAFIL 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 26/09/2023

# AVAFIL® 50

## Avanafil 50 mg Tratamiento de la disfunción eréctil Comprimidos recubiertos - Via oral

**Fórmula:**  
Cada comprimido recubierto contiene:  
Avanafil.....50 mg  
Excipientes.....c.s.

**Indicaciones:**  
Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres.  
Para que este medicamento sea eficaz es necesaria la estimulación sexual.

**Mecanismo de acción:**  
Grupo farmacoterapéutico: Urológicos; Fármacos usados en la disfunción eréctil. Código ATC: G04BE10.  
El avanafil es un inhibidor reversible potente y altamente selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 específica de la guanosina monofosfato cíclica (cGMP). Cuando la estimulación sexual produce la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de PDE5 por avanafil aumenta los niveles de cGMP en el cuerpo cavernoso del pene. Esto provoca la relajación del músculo liso y a la entrada de sangre en los tejidos del pene, lo que produce una erección. El avanafil no tiene ningún efecto en ausencia de estimulación sexual.

**Farmacocinética:**  
El avanafil se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana del  $T_{max}$  de 30 a 45 minutos. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis recomendado. Se elimina predominantemente por metabolismo hepático (principalmente por el CYP3A4). El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol o ritonavir) se asocia a una mayor exposición en plasma del avanafil. El avanafil tiene una semivida terminal de aproximadamente 6 - 17 horas.

**Absorción:** El avanafil se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 0,5 y 0,75 horas después de la administración de la dosis oral en ayunas. Cuando el avanafil se toma con una comida rica en grasas, la tasa de absorción se reduce con un retraso medio en la  $T_{max}$  de 1,25 horas y una reducción media de la  $C_{max}$  del 39 % (200 mg). No se observaron efectos sobre la magnitud de la exposición (AUC). Los pequeños cambios observados en la  $C_{max}$  de avanafil se consideran de significación clínica mínima.

**Distribución:** El avanafil se une en aproximadamente un 99 % a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones totales del principio activo, de la edad y de las funciones renal y hepática. No se ha observado acumulación en plasma de avanafil cuando se administra a una dosis de 200 mg dos veces al día durante 7 días. En base a las mediciones de avanafil en semen de voluntarios sanos 45 - 90 minutos después de la dosis, menos del 0,0002 % de la dosis administrada puede aparecer en el semen de los pacientes.

**Biotransformación:** El aclaramiento de avanafil se realiza predominantemente por las isoenzimas microsómicas hepáticas CYP3A4 (ruta principal) y CYP2C9 (ruta secundaria). Las concentraciones en plasma de los principales metabolitos en circulación, M4 y M16, son de aproximadamente el 23 % y el 29 % de las del compuesto original, respectivamente. El metabolito M4 muestra un perfil de selectividad por las fosfodiesterasas similar al del avanafil y una potencia inhibitoria in vitro de la PDE5 un 18 % de la del avanafil. Por tanto, M4 es el responsable de aproximadamente el 4 % de la actividad farmacológica total. El metabolito M16 no tenía actividad contra la PDE5.

**Eliminación:** El avanafil se metaboliza fácilmente en los seres humanos. Tras la administración oral, el avanafil se excreta en forma de sus metabolitos principalmente en las heces (aproximadamente el 63 % de la dosis oral administrada) y, en menor medida, en la orina (aproximadamente el 21 % de la dosis oral administrada).

**Otras poblaciones especiales:**  
Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada (65 años de edad y mayores) presentaban una exposición comparable a la observada en pacientes más jóvenes (18 - 45 años). Sin embargo, los datos relativos a sujetos mayores de 70 años son limitados.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50 - < 80 mL/min) y moderada (aclaramiento de creatinina 30 - < 50 mL/min), no se alteró la farmacocinética de una sola dosis de 200 mg de avanafil. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal en hemodiálisis.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) la exposición fue comparable a la de los pacientes con una función hepática normal cuando se administró una única dosis de 200 mg de avanafil. La exposición 4 horas después de la dosis fue menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) que la observada en pacientes con una función hepática normal después de 200 mg de avanafil. La concentración y exposición máximas fueron similares a las observadas después de que los pacientes con función hepática normal recibieran una dosis eficaz de 100 mg de avanafil.

### Posología:

**Uso en adultos:**  
La dosis recomendada es de 100 mg tomados a demanda aproximadamente de 15 a 30 minutos antes de la actividad sexual. Dependiendo de la eficacia y tolerabilidad individual, la dosis se puede aumentar hasta un máximo de 200 mg o disminuir a 50 mg. La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Para obtener una respuesta al tratamiento se requiere estimulación sexual.

**Poblaciones especiales:**  
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados en pacientes de edad avanzada de 70 años de edad o mayores.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min pero < 80 mL/min) que fueron incluidos en estudios de fase 3 mostraron una disminución de la eficacia en comparación con aquellos con una función renal normal.

**Insuficiencia hepática:** Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh) deben iniciar el tratamiento con la dosis mínima eficaz y ajustar la posología en función de la tolerancia.

**Uso en varones con diabetes:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes diabéticos.  
**Población pediátrica:** No existe una recomendación de uso específica para este medicamento en la población pediátrica para la disfunción eréctil.

**Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:** Está contraindicada la administración conjunta de avanafil con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina). En los pacientes que estén recibiendo

tratamiento concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamilo), la dosis máxima recomendada de avanafil no debe superar los 100 mg, con un intervalo de al menos 48 horas entre dosis.  
**Forma de administración:** Vía oral. Si este medicamento se toma con alimentos, el inicio de la actividad puede verse retrasado en comparación con la administración en ayunas.

**Contraindicaciones:**  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.  
Los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrógeno orgánico o de óxido nítrico (como nitrato de amilo).

La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), incluyendo avanafil, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como riociguat, está contraindicada ya que potencialmente puede dar lugar a episodios de hipotensión sintomática.  
Antes de prescribir este medicamento a pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el médico deberá considerar el posible riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual.

El uso de avanafil está contraindicado en:  
- Pacientes que han sufrido infarto de miocardio, ictus o arritmia potencialmente mortal en los últimos 6 meses.  
- Pacientes con hipotensión en reposo (tensión arterial < 90/50 mmHg) o hipertensión (tensión arterial > 170/100 mmHg).

- Pacientes con angina inestable, angina asociada a la relación sexual o insuficiencia cardíaca congestiva clasificada como de clase 2 o mayor según la New York Heart Association.  
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min).  
- Pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arteria (NOIA-NA) independientemente de si este episodio se asoció o no a la exposición previa a un inhibidor de la PDE5.  
- Pacientes con trastornos degenerativos de la retina hereditarios conocidos.  
- Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (incluidos ketoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir y telitromicina).

**Reacciones adversas:**  
La clasificación de las reacciones adversas se ha realizado de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

**Infecciones e infestaciones:** Raras: gripe y nasofaringitis.  
**Trastornos del sistema inmunológico:** Raras: alergia estacional.  
**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Raras: gota.  
**Trastornos psiquiátricos:** Raras: insomnio, eyaculación precoz y afecto inapropiado.  
**Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: mareo, somnolencia, cefalea sinusal.  
Raras: hiperactividad psicomotora.

**Trastornos oculares:** Poco frecuentes: visión borrosa.  
**Trastornos cardíacos:** Poco frecuentes: palpitaciones. Raras: angina de pecho y taquicardia.  
**Trastornos vasculares:** Frecuentes: rubefacción. Poco frecuentes: sofocos. Raras: hipertensión.  
**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: congestión nasal. Poco frecuentes: congestión sinusal y disnea de esfuerzo. Raras: rinitis, congestión de las vías respiratorias superiores y epistaxis.  
**Trastornos gastrointestinales:** Poco frecuentes: dispepsia, náuseas, vómitos y malestar estomacal. Raras: xerostomía, gastritis, dolor abdominal inferior y diarrea.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Raras: erupción.  
**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Poco frecuentes: lumbalgia y tensión muscular. Raras: dolor en el costado, mialgia y espasmos musculares.  
**Trastornos renales y urinarios:** Raras: polaquiuria.  
**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Raras: trastornos del pene, erección espontánea y prurito genital.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: fatiga. Raras: astenia, dolor en el pecho, enfermedad de tipo gripal y edema periférico.  
**Exploraciones complementarias:** Poco frecuentes: incremento de las enzimas hepáticas, anomalías en el electrocardiograma y aumento de la frecuencia cardíaca. Raras: aumento de la tensión arterial, presencia de sangre en la orina, soplo cardíaco, aumento del antígeno prostático específico, aumento de peso, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la creatinina en sangre y aumento de la temperatura corporal.

**Notificación de sospechas de reacciones adversas:**  
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Laboratorio o a través de la Autoridad Sanitaria del país.

**Precauciones y Advertencias:**  
Es recomendable realizar una anamnesis y exploración física del paciente para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las posibles causas subyacentes antes de considerar el tratamiento farmacológico.  
**Estado cardiovascular:**  
Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que hay cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El avanafil tiene propiedades vasodilatadoras, que provocan una disminución de la tensión arterial y, por tanto, potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo, por ejemplo: estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrofica idiopática pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, como los inhibidores de la PDE5.

**Priapismo:**  
Se debe aconsejar a los pacientes que experimentan erecciones de más de 4 horas de duración (priapismo) que busquen asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente puede producir daños tisulares en el pene y pérdida permanente de la potencia. El avanafil se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) y en pacientes con antecedentes que puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

**Problemas en la visión:**  
Se han notificado defectos visuales y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arteria (NOIA-NA) en relación con la administración de otros inhibidores de la PDE5. Se recomienda al paciente de que en caso de que sufra efectos visuales repentinos debe dejar de tomar este medicamento y consultar con un médico inmediatamente.

**Efecto sobre las hemorragias:**  
Los estudios in vitro realizados con plaquetas humanas indican que los inhibidores de la PDE5 no afectan a la agregación plaquetaria por sí mismos, pero a concentraciones supratrapéuticas pueden potenciar el efecto antiagregante del donante de óxido nítrico nitroprusiato sódico. En seres humanos, los inhibidores de la PDE5 no parecen afectar al tiempo de coagulación solos o combinados con ácido acetilsalicílico. No se dispone de información de seguridad sobre la administración de avanafil a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa. Por tanto, el avanafil solo se administrará a estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de la

COLOR

■ NEGRO

# PROSPECTO AVAFIL 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MEDIDAS: 80 mm x 160 mm

FECHA: 26/09/2023

## relación beneficio/riesgo.

### Disminución o pérdida repentina de la audición:

Se aconseja a los pacientes que dejen de tomar inhibidores de la PDE5, como el avanafil, y que busquen asistencia médica inmediata en caso de disminución o pérdida repentina de audición. Estos efectos, que pueden acompañarse de zumbidos y mareos, se han notificado asociados temporalmente a la ingesta de inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos efectos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la

### PDE5 con otros factores.

#### Uso concomitante de alfa-bloqueantes:

El uso concomitante de alfa-bloqueantes y avanafil puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes debido a los efectos vasodilatadores aditivos. Se debe tener en cuenta que:

-Los pacientes deben estar estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes antes de comenzar a tomar este medicamento. Los pacientes hemodinámicamente inestables bajo tratamiento con alfa-bloqueantes presentan un mayor riesgo de sufrir hipotensión sintomática con el uso concomitante de avanafil.

-En los pacientes que están estables con el tratamiento con alfa-bloqueantes, la administración de avanafil se deberá iniciar a la dosis más baja de 50 mg. -En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de este medicamento, el tratamiento con alfa-bloqueantes se deberá administrar a la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis de alfa-bloqueante se puede asociar con una disminución adicional de la tensión arterial durante el tratamiento con avanafil.

-La seguridad del uso combinado de avanafil y alfa-bloqueantes puede verse afectada por otras variables, como la hipovolemia intravascular y otros medicamentos antihipertensores.

#### Uso concomitante de inhibidores del CYP3A4:

Está contraindicada la administración conjunta de avanafil con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol o ritonavir.

#### Uso concomitante de otros tratamientos para la disfunción eréctil:

La seguridad y la eficacia de la combinación de este medicamento y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado. Se informará a los pacientes que no tomen este medicamento con dichas combinaciones.

#### Uso concomitante de alcohol:

El consumo de alcohol en combinación con avanafil puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática. Se ha de informar a los pacientes de que el uso concurrente de avanafil y alcohol puede aumentar la probabilidad de hipotensión, mareos o síncope. Los médicos también deben aconsejar a los pacientes sobre qué hacer en caso de que aparezcan síntomas de hipotensión postural.

#### Poblaciones no estudiadas:

El avanafil no se ha evaluado en pacientes con disfunción eréctil por lesión en la médula espinal u otros trastornos neurológicos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

**Fertilidad:** No se han observado efectos sobre la motilidad del esperma o su morfología tras dosis orales únicas de 200 mg de avanafil en voluntarios sanos. En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos y en varones adultos con disfunción eréctil leve, la administración diaria de dosis orales de avanafil 100 mg durante un período de 26 semanas no se asoció a ningún efecto adverso sobre la concentración, el recuento, la motilidad o la morfología del esperma.

**Embarazo y Lactancia:** El uso de este medicamento no está indicado en mujeres. Por lo tanto, no hay datos del uso de avanafil en mujeres embarazadas y en período de lactancia.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Dado que en los ensayos clínicos realizados se ha notificado la aparición de mareos y alteración de la visión con el uso de avanafil, los pacientes deben tener en cuenta su reacción a este medicamento antes de conducir o utilizar máquinas.

## Interacciones:

### Potencial de interacciones farmacodinámicas con avanafil:

#### Nitritos:

Se ha demostrado que el avanafil potencia el efecto hipotensor de los nitritos en comparación con el placebo en pacientes sanos. Se piensa que esto se debe a los efectos combinados de los nitritos y avanafil sobre la vía del óxido nítrico/GMP. Por tanto, la administración de avanafil a los pacientes en tratamiento con cualquier forma de donantes de nitrilo orgánico o de óxido nítrico (como nitrilo de amilo) está contraindicada. En un paciente que ha tomado avanafil antes 12 horas anteriores, cuando se considera que la administración de nitritos es médicamente necesaria en una situación potencialmente mortal, aumenta la probabilidad de que se produzca un descenso significativo y potencialmente peligroso de la tensión arterial. En estas circunstancias, los nitritos solo se administrarán bajo estrecha supervisión médica con el control hemodinámico adecuado.

#### Medicamentos que reducen la tensión arterial sistémica:

Como vasodilatador, el avanafil puede reducir la tensión arterial sistémica. Si se usa este medicamento combinado con otro medicamento hipotensor arterial sistémico, los efectos aditivos pueden dar lugar a hipotensión sintomática (p. ej., mareo, aturdimiento, síncope o vómito). En los ensayos clínicos de fase III no se produjeron episodios de "hipotensión", pero sí episodios ocasionales de "mareos". Se observó un episodio de "síncope" con placebo y un episodio con 100 mg de avanafil en los ensayos clínicos de fase III. Los pacientes con obstrucción del flujo ventricular izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrofica idiopática) y aquellos con una grave alteración del control autónomo de la tensión arterial pueden ser particularmente sensibles a la acción de los vasodilatadores, como el avanafil.

#### Alfa-bloqueantes:

Las interacciones hemodinámicas con doxazosina y tamsulosina se estudiaron en pacientes sanos en un ensayo de dos períodos de diseño cruzado. En pacientes en tratamiento estable con doxazosina, las disminuciones máximas medias después de reatar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafil fueron de 2,5 mmHg y 6,0 mmHg, respectivamente. En total, 7/24 pacientes experimentaron valores o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la dosis de avanafil.

En pacientes en tratamiento estable con tamsulosina, las disminuciones máximas medias después de reatar el placebo de la tensión arterial sistólica en sedestación y en posición supina tras la dosis de avanafil fueron de 3,6 mmHg y 3,1 mmHg, respectivamente y 5/24 pacientes experimentaron valores de la tensión arterial o disminuciones con respecto al valor basal de posible significación clínica tras la administración de avanafil.

#### Antihipertensores no alfa-bloqueantes:

Se realizó un estudio clínico para evaluar el efecto del avanafil sobre la potenciación de los efectos hipotensores de determinados medicamentos antihipertensores (amlodipina y enalapril). Los resultados mostraron una disminución máxima media de la tensión arterial en posición supina de 2/3 mmHg en comparación con el placebo con enalapril y de 1-1 mmHg con amlodipina cuando se administró junto con avanafil. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la disminución máxima con respecto a la situación basal en la tensión arterial diastólica en posición supina con enalapril y avanafil en monoterapia, que retornó al valor basal 4 horas después de la dosis de avanafil. En ambas cohortes, un paciente experimentó una disminución de la tensión arterial sin síntomas de hipotensión, que se resolvieron en 1 hora. El avanafil no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de amlodipina, pero la amlodipina aumentó la exposición máxima y total del avanafil en un 28 % y un 60 %, respectivamente.

#### Alcohol:

El consumo de alcohol en combinación con avanafil puede aumentar el potencial de hipotensión sintomática. En un estudio de diseño cruzado de tres vías y de una sola dosis en el que se evaluó a pacientes sanos, la reducción máxima media de la tensión arterial diastólica fue significativamente mayor tras la administración de avanafil en combinación con alcohol que tras avanafil solo (3,2 mmHg) o alcohol solo (5,0 mmHg).

## Otros tratamientos para la disfunción eréctil:

La seguridad y la eficacia de la combinación del avanafil y otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil no se han estudiado.

### Efectos de otras sustancias sobre el avanafil:

El avanafil es un sustrato y es metabolizado principalmente por del CYP3A4. Se ha demostrado que los medicamentos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar la exposición a avanafil.

#### Inhibidores del CYP3A4:

El ketoconazol (400 mg al día), un inhibidor selectivo y altamente potente de CYP3A4, multiplicó la  $C_{max}$  de una única dosis de 50 mg de avanafil y la exposición (AUC) por 3 y por 14 veces, respectivamente y prolongó la semivida de avanafil hasta aproximadamente 9 horas. Ritonavir (600 mg dos veces al día), un inhibidor altamente potente de CYP3A4, que también inhibe CYP2C9, multiplicó la  $C_{max}$  de una única dosis de 50 mg de avanafil y el AUC por 2 y por 13 veces, y prolongó la semivida de avanafil hasta aproximadamente 9 horas. Cabe esperar que otros inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, saquinavir, neflavir, indinavir, atazanavir y telitromicina) tengan efectos similares. En consecuencia, está contraindicada la administración conjunta de avanafil con inhibidores potentes del CYP3A4.

Eritromicina (500 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, multiplicó la  $C_{max}$  de una única dosis de 200 mg de avanafil y la AUC por 2 y por 3 veces, respectivamente, y prolongó la semivida de avanafil hasta aproximadamente 8 horas. Cabe esperar que otros inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., amprenavir, aprepitant, diltiazem, fluconazol, fosamprenavir y verapamil) tengan efectos similares. En consecuencia, la dosis máxima recomendada de avanafil es de 100 mg, sin superar una vez cada 48 horas, para pacientes que toman de forma concomitante inhibidores moderados de CYP3A4.

Aunque no se han estudiado interacciones específicas, probablemente otros inhibidores de CYP3A4, incluido el zumo de pomelo, aumenten la exposición a avanafil. Se aconseja a los pacientes que eviten el zumo de pomelo durante las 24 horas previas a la toma de avanafil.

#### Sustrato del CYP3A4:

La amlodipina (5 mg al día) aumentó la  $C_{max}$  de una sola dosis de 200 mg de avanafil y la AUC aproximadamente en un 28 % y 60 %, respectivamente. Estos cambios de exposición no se consideran clínicamente significativos. No se observó ningún efecto de una sola dosis de avanafil sobre los niveles plasmáticos de amlodipina.

Aunque no se han estudiado interacciones específicas de avanafil con rivaroxaban y apixaban (ambos sustratos de CYP3A4), no se espera interacción.

#### Inductores del citocromo P450:

El potencial efecto de los inductores de CYP, especialmente los inductores de CYP3A4 (p. ej., bosentan, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y rifampicina) sobre la farmacocinética y la eficacia de avanafil no se ha evaluado. No está recomendado el uso concomitante de avanafil y un inductor del CYP, ya que puede disminuir la eficacia de avanafil.

### Efectos del avanafil sobre otros medicamentos:

#### Inductores del citocromo P450:

En estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el avanafil mostró un potencial insignificante de interacciones farmacológicas con CYP1A1/2, 2A6, 2B6 y 2E1. Además, los metabolitos de avanafil (M4, M16 y M27), también mostraron una inhibición mínima de los CYP1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. En base a estos datos, no se prevé que el avanafil tenga un efecto significativo sobre otros medicamentos metabolizados por estas enzimas. Dado que los datos in vitro identificaron posibles interacciones de avanafil con los CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 y 3A4, estudios clínicos adicionales usando omeprazol, rosiglitazona y desipramina no revelaron interacciones clínicamente relevantes con CYP 2C19, 2C8/9 y 2D6.

#### Inducción del citocromo P450:

La inducción potencial de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 por avanafil evaluada en hepatocitos humanos primarios in vitro no reveló ninguna interacción potencial a las concentraciones clínicamente relevantes.

#### Transportadores:

Los resultados in vitro mostraron que es poco probable que el avanafil actúe como sustrato de P-gp e inhibidor de P-gp con digoxina como un sustrato en concentraciones inferiores a la concentración intestinal calculada. Se desconocen las probabilidades de que el avanafil interfiera con el transporte de otros medicamentos mediado por P-gp. Basándose en los datos in vitro, el avanafil podría ser inhibidor de BCRP a concentraciones clínicamente relevantes. El avanafil no inhibe OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3 ni BSEP a concentraciones clínicamente relevantes. Se desconoce el efecto de avanafil sobre otros transportadores.

#### Riociguat:

Los estudios preclínicos mostraron un efecto reductor de presión arterial añadido cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. En estudios clínicos, riociguat ha demostrado un aumento del efecto hipotensor de los inhibidores de la PDE5. No hubo evidencia de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo avanafil, está contraindicado.

## Sobredosis:

Se ha administrado a voluntarios sanos dosis únicas de hasta 800 mg de avanafil y a pacientes múltiples dosis diarias de hasta 300 mg. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas a dosis menores, pero aumentaron las tasas de incidencia y la gravedad.

En caso de sobredosis se deberán adoptar el tratamiento sintomático habitual según sea necesario.

Dado que el avanafil se une en una gran proporción a las proteínas plasmáticas y no se elimina en la orina, no se espera que la diálisis renal acelere el aclaramiento del fármaco.

En caso de sobredosis recurrir al hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Gianni, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción - Paraguay. Tel.: (021) 220 418.

## Presentación:

Caja conteniendo 2 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 4 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

## Conservación:

Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Mantener fuera del alcance de los niños.

Venta autorizada por la DINAVISIA.

Elaborado por: LABORATORIOS GALENO S.A.,

Ruta 1 Mca. Francisco Solano López, km 15,000, San Lorenzo - Paraguay.

D.T.-Q.F. Gabriela Enciso - Reg. Prof. N° 4.871

Venta Bajo Receta - Industria Paraguaya

LABORATORIOS GALENO S.A.

Ruta 1 km 15,200

San Lorenzo, Paraguay

Tel.: (+595-21) 583 235

www.galeno.com.py

COLOR

NEGRO