Ревацио
инструкция по применению

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит 20 мг силденафила в виде цитрата;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат безводный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, оболочка: Opadry белый (OY-LS-28914), Opadry прозрачный (YS-2-19114-A), вода очищенная.

Упаковка

90 шт.

Фармакологическое действие

Силденафил является эффективным и селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ 5) циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), фермента, отвечающего за расщепление цГМФ.Кроме присутствии фермента в пещеристых теле полового члена, ФДЭ 5 также находится в легочной сосудистой системе. Таким образом, силденафил повышает уровень цГМФ внутри клеток гладких мышц легочных сосудов, в результате чего снижается тонус последних. У пациентов с легочной артериальной гипертензией такое явление может вызвать вазодилатацию легочного сосудистого русла и в меньшей степени-расширение сосудов системного кровообращения.

Ревацио, показания к применению

Легочная гипертензия.

Противопоказания

- веноокклюзионная болезнь легких;
- совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме;
- совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром);
- потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит);
- тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.);
- лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбциии;
- возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились);
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата Ревацио.

Способ применения и дозы

Ревацио принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Ревацио - 20 мг 3 раза/сут. с интервалом около 6-8 ч независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. Пожилые пациенты: коррекции дозы не требуется.

Применение при беременности и кормлении грудью

В опытах на животных препарат Ревацио не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие. Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат Ревацио при беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется лисилденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата Ревацио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Нежелательные явления при терапии препаратом *Ревацио* отмечались у 1% пациентов. Побочные явления по системе классификации MedDRA по системам органов и частоте: очень частые (> 1/10), частые (> 1/100, < 1/10), редкие (> 1/1000, < 1/100) и очень редкие, частота которых не может быть определена на основании имеющихся данных.

Инфекции и инвазии: частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит.

Со стороны системы кроветворения: частые: неуточненная анемия.

Метаболизм и питание: частые: задержка жидкости.

Психические нарушения: частые: бессонница, тревожность.

Со стороны ЦНС: очень частые: головная боль; частые: неуточненная мигрень, тремор, парестезия, неуточненное чувство жжения, гипоэстезия.

Со стороны органа зрения: частые: кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз; редкие: снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза.

Со стороны органа слуха и лабиринта: частые: вертиго; очень редкие: внезапная глухота.

Сосудистые нарушения: очень частые: гиперемия.

Со стороны дыхательной системы: частые: неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель,

заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: очень частые: диарея, диспепсия; частые: неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморроидит, вздутие живота, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые: алопеция, эритема, ночные поты; редкие: кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень частые: боль в конечностях; частые: миалгия, боль в спине.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: частые: гинекомастия; очень редкие: приапизм, длительная эрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: частые: лихорадка.

Общая частота прекращения лечения препаратом *Ревацио* в рекомендуемой дозе 20 мг 3 раза/сут. была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2.9%).

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адъювантной терапии препаратом*Ревацио* как дополнения к в/в введению эпопростенола.

134 пациента с ЛГ получали препарат *Ревацио* в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут. и эпопростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составляла 5.2%по сравнению с 10.7% в группе плацебо/эпопростенол.

Особые указания

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!

Эффективность препарата Ревацио® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом Ревацио® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом) (см. раздел «Способ применения и дозы»). При совместном применении препарата Ревацио с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.

Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего эффекта у пациентов с гипотензией (АД Сердечнососудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечнососудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечнососудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными факторами или иными причинами.

Зрительные нарушения

Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов

ФДЭ5 и передней неартериитной ишемической невропатией зрительного нерва не выявлено. Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, если ранее это состояние у него уже отмечалось. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно оказать необходимую медицинскую помощь.

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12,9%, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

Влияние на способность управлять автомобилем и управлению механизмами

На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку при приеме силденафила возможны снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. побочных явлений, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Лекарственное взаимодействие

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома Р45о: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы - повышать его клиренс.

Исследования in vivo

Установлено, что у пациентов с ЛГ снижается клиренс силденафила и/или увеличивается его биодоступность после приема внутрь при совместном применении субстратов изофермента CYP3A4 и комбинации субстратов изофермента CYP3A4 и Р-адреноблокаторов. Фармакокинетика силденафила у пациентов с ЛГ статистически значимо изменялась только под влиянием указанных препаратов. AUC силденафила у пациентов, получавших субстраты изофермента CYP3A4 или субстраты изофермента CYP3A4 в сочетании с бета-адреноблокаторами, была выше на 43 % и 66 %, соответственно, чем у пациентов, которые не

принимали аналогичные лекарственные средства. AUC силденафила при его применении в дозе 80 мг три раза в сутки была в 5 раз выше, чем при назначении препарата в дозе 20 мг 3 раза в сутки. В исследованиях взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как саквинавир и эритромицин (исключая более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) AUC силденафила в этом диапазоне концентраций увеличивалась.

В исследовании на здоровых мужчинах-добровольцах применение антагониста эндотелина бозентана, который является умеренным индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, в равновесном состоянии (125 мг 2 раза в сутки) приводило к снижению AUC и Cmaxсилденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении «лежа» и «стоя» и хорошо переносился здоровыми добровольцами, силденафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью.

Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению Cmax силденафила на 300 % (в 4 раза) и AUC на 1000 % (в 11 раз).

Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против 5 нг/мл при назначении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Сочетанное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

Совместное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с силденафилом (100 мг однократно) приводит к увеличению Cmax силденафила на 140 % и AUC на 210 %, соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира. При сочетанном применении силденафила с саквинавиром коррекции дозы не требуется.

Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать более выраженное действие на фармакокинетику силденафила.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся специфическим ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC силденафила на 182 %.

При сочетанном применении силденафила с эритромицином коррекции дозы не требуется.

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывал влияния на AUC, Cmax, Tmax, константу скорости элиминации или T1/2 силденафила и его главного циркулирующего метаболита.

Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение концентраций силденафила (50 мг) в плазме крови здоровых добровольцев на 56 %.

Однократный прием антацидов (магния гидроксида и алюминия гидроксида) не оказывал влияния на биодоступность силденафила.

Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг) не оказывало влияния на фармакокинетику силденафила.

Влияние силденафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 цитохрома P450 (IC50>150 мкМ).

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему МО/цГМФ и усиливает гипотензивное действие нитратов. Его совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

При одновременном назначении альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа составило 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст., а в положении стоя - 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При назначении силденафила пациентам, получающим доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

Применение силденафила у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, может привести к клинически значимой артериальной гипотензии у пациентов с лабильностью АД.

При изучении взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа на 8 мм рт. ст. и 7 мм рт. ст., соответственно.

Сходное снижение АД отмечалось при применении одного силденафила у здоровых добровольцев.

Признаков взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируется под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальной концентрации этанола в крови 80 мг/дл.

У здоровых добровольцев силденафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение AUC и Cmax бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 %, соответственно.

Силденафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на равновесную фармакокинетику ингибиторов протеазы ВИЧ саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этин ил эстрад иол а 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг).

Передозировка

Симптомы: головная боль, приливы крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение со стороны органа зрения.

Лечение: симптоматическое.

Диализ не ускоряет выведение силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.

Условия хранения

Хранить препарат в сухом месте при температуре не выше 30°С Хранить в местах, недоступных для детей.