Ревацио



Код АТХ:

- C02KX

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Силденафил

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "RVT 20" на одной стороне и "Pfizer" - на другой.

	1 таб.
силденафил (в форме цитрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 62.632 мг, кальция гидрофосфат - 20.878 мг, натрия кроскармеллоза - 6 мг, магния стеарат - 2.4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый II OY-LS-28914 (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин) - 3 мг, опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) - 0.9 мг.

15 шт. - блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (6) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической ФДЭ5. Поскольку ФДЭ5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и, в меньшей степени, других сосудов.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза - в 10 раз; ФДЭ1 - в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

Силденафил вызывает небольшое и преходящее снижение АД, которое в большинстве случаев не сопровождается клиническими симптомами. После приема силденафила внутрь в дозе 100 мг максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа составило в среднем 8.3 мм рт. ст. и 5.3 мм рт. ст. соответственно. После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут у здоровых мужчин-добровольцев отмечалось максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа в среднем на 9.0 мм рт. ст. и 8.4 мм рт. ст. соответственно.

После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут у пациентов с системной артериальной гипертензией систолическое и диастолическое АД снижалось в среднем на 9.4 мм рт. ст. и 9.1 мм рт. ст. соответственно.

У пациентов с ЛГ, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут, снижение АД было менее выраженным: систолическое и диастолическое АД снижалось на 2 мм рт. ст. При однократном приеме внутрь в дозах до 100 мг здоровыми добровольцами силденафил не оказывал существенного влияния на показатели ЭКГ. При применении препарата в дозе 80 мг 3 раза/сут у пациентов с ЛГ клинически значимые изменения ЭКГ не выявлялись.

При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70%) среднее систолическое и диастолическое АД в покое снизилось на 7% и 6% соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях.

У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фансворса-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности цветовосприятия (синего/зеленого цветов); через 2 ч после приема препарата эти изменения исчезали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, участвующей в процессе передачи света в сетчатой оболочке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, данные электроретинографии, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

У пациентов с подтвержденной начальной возрастной дегенерацией макулы силденафил при однократном приеме в дозе 100 мг не вызывал существенных изменений зрительных функций, в частности, остроты зрения, оцениваемой с помощью решетки Амслер, способности различать цвета светофора, оцениваемые методом периметрии Хамфри, и преходящих нарушений зрительных функций, оцениваемых с помощью метода фотостресса.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ

Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной ЛГ (63%), ЛГ, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани (30%), и ЛГ, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). У большинства пациентов имелся II (107; 39%) или III (160; 58%) функциональный класс ЛГ по классификации ВОЗ, реже определялись I (1; 0.4%) или IV (9; 3%) функциональные классы. Пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45% или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0.2 в исследование не включали, также как и пациентов, для которых оказалось неэффективной терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20 мг, 40 мг или 80 мг применяли вместе со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы через 12 недель после начала лечения. Во всех 3 группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, она достоверно увеличивалась по сравнению с плацебо. Увеличение пройденной дистанции (с поправкой на плацебо) составило 45 м, 46 м и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами больных, принимавших силденафил, не выявлено.

Улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы отмечалось после 4 недель терапии. Данный эффект сохранялся на 8-й и 12-й неделях терапии. Средний терапевтический эффект последовательно наблюдался в результатах теста шестиминутной ходьбы во всех группах силденафила по сравнению с плацебо в популяциях пациентов, специально отобранных по следующим признакам: демографическим, географическим и по особенностям заболевания. Базовые параметры (тест ходьбы и гемодинамика) и эффекты, в основном, были схожими в группах пациентов с ЛГ различных функциональных классов по ВОЗ и различной этиологии.

Статистически значимое улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы наблюдалось в группе пациентов, получавших силденафил в дозе 20 мг. Для пациентов с ЛГ функциональных классов II и III улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы, скорректированные по плацебо, составляет 49 м и 45 м соответственно.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по

сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в легочной артерии составило у пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг: 2.7 мм рт. ст., 3.0 мм рт. ст. и 5.1 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей: сопротивление легочных сосудов, давление в правом предсердии и сердечный выброс. Изменения ЧСС и системного АД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения ОПСС. У пациентов, получавших силденафил, выявили тенденцию к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций по поводу ЛГ. Доля пациентов, состояние которых улучшилось, по крайней мере, на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 недель в группах силденафила была выше (28%, 36% и 42% пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни, особенно по показателям физической активности, и тенденции к улучшению индекса одышки Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавить препарат еще одного класса, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг (13%), 40 мг (16%) и 80 мг (10%).

Информация по долгосрочной выживаемости

В продленном исследовании было установлено, что Ревацио повышает выживаемость пациентов с ЛГ.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с эпопростенолом

Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением ЛГ на фоне в/в введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированной титрацией, начиная с дозы 20 мг, до 40 мг и затем 80 мг, 3 раза/сут) при комбинированной терапии с в/в введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы через 16 недель после начала лечения. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30.1 м против 4.1 м в группе плацебо. У пациентов, принимавших силденафил, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось на 3.9 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо.

Клинические исходы

Терапия силденафилом значительно увеличивала время до клинического ухудшения ЛГ по сравнению с плацебо. По оценке Каплана-Майера у пациентов, получающих плацебо, риск развития ухудшения был в три раза выше (см. таблицу 1). Период времени до клинического ухудшения определялся как время от рандомизации пациентов до первых признаков ухудшения (летальный исход, трансплантация легкого, инициирование терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола из-за клинического ухудшения). У 23 пациентов из группы плацебо отмечали признаки клинического ухудшения (17.6%), в то время как в группе силденафила ухудшение отмечалось у 8 пациентов (6%).

Таблица 1.

	Плацебо	**Ревацио**
Количество пациентов с признаками клинического ухудшения n (%)	23 (17.6)	8 (6)
Пропорция пациентов с ухудшением (расчет по методу Каплана-Майера) Доверительный интервал 95%	0.187 (0.12-0.26)	0.062 (0.02-0.1)

У пациентов с первичной ЛГ отмечали среднее отклонение в тесте шестиминутной ходьбы: при одновременном применении с силденафилом - 26.39 м, при применении с плацебо - 11.84 м. У пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани - 18.32 м и 17.5 м соответственно.

Эффективность и безопасность применения силденафила у взрослых пациентов с ЛГ (при одновременном применении с бозентаном)

В целом, профиль побочных эффектов в двух группах (одновременное применение силденафила и бозентана и монотерапия бозентаном) был одинаковый и соответствовал профилю побочных эффектов при применении силденафила.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь силденафил быстро всасывается из ЖКТ . Абсолютная биодоступность составляет около 41% (от 25% до 63%). C_{max} силденафила в плазме крови достигается через 30-120 мин (в среднем - через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила 3 раза/сут в диапазоне доз от 20 мг до 40 мг AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания силденафила снижается. При одновременном приеме с жирной пищей время достижения C_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max}

уменьшается в среднем на 29%, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

V_d силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После приема внутрь силденафила в дозе 20 мг 3 раза/сут C_{max} силденафила в плазме крови в равновесном состоянии составляет около 113 нг/мл. Связывание силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила. Через 90 мин после приема препарата в сперме здоровых добровольцев обнаружено менее 0.0002% дозы силденафила (в среднем 188 нг).

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему превращению; конечный $T_{1/2}$ составляет около 4 ч. У пациентов с ЛГ соотношение концентраций N-деметильного метаболита и силденафила выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72% от таковой силденафила (20 мг 3 раза/сут). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36%, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ - 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, через кишечник (около 80% дозы) и в меньшей степени почками (около 13% дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90% выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-45 лет). Поскольку связывание силденафила с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного силденафила в плазме крови у пожилых пациентов выше примерно на 40%.

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к увеличению AUC на 100% и C_{max} на 88% по сравнению с показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени AUC и C_{max} N-деметильного метаболита выше на 200% и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

У добровольцев с нарушениями функции печени легкой или средней степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (85%) и C_{max} (47%) по сравнению с показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

При изучении фармакокинетики силденафила у пациентов с ЛГ в популяционную фармакокинетическую модель включали возраст, пол, расовую принадлежность, показатели функции почек и печени. Данные, которые использовали для популяционного анализа, включали в себя широкий спектр демографических и лабораторных параметров, связанных с состоянием функции печени и почек. Демографические показатели, а также параметры функции печени или почек не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику силденафила у пациентов с ЛГ.

У пациентов с ЛГ после приема силденафила в дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут его средние C_{ss} были на 20-50% выше, чем у здоровых добровольцев. C_{min} силденафила в плазме крови была в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности силденафила после приема внутрь у пациентов с ЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Показания к применению:

— легочная гипертензия.

Относится к болезням:

- Гипертензия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;

— 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 (более 9 баллов по шкале 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.);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбциии;

— детский и подростковый возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

С *осторожностью:* I или IV функциональные классы ЛГ (эффективность и безопасность не установлены); анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия; передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе; совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и альфа-адреноблокаторами; совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Способ применения и дозы:

Препарат 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.

Пациентам пожилого возраста (≥65 лет) коррекция дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут.

Нарушение функции печени: коррекция дозы у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут. У **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** применение препарата не исследовалось.

Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию

Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения ЛГ не проводились. Комбинированную терапию препаратом Ревацио с указанными препаратами следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы силлденафила. Тем не менее, нет данных о необходимости повышения дозы силденафила при одновременном применении с бозентаном.

Эффективность и безопасность применения препарата Ревацио в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена.

Одновременное применение силденафила с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется. Однако в случае необходимости такого сочетания, дозу препарата Ревацио следует уменьшить до 20 мг 2 раза/сут у пациентов, которые уже получают такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как эритромицин и саквинавир. При необходимости одновременного применения с более мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу препарата Ревацио следует уменьшить до 20 мг 1 раз/сут.

Побочное действие:

Побочные явления распределены по системе классификации MedDRA по системам органов и частоте: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), редко (>1/1000, <1/100), очень редко (<1/1000), частота неизвестна (частота которых не может быть определена на основании имеющихся данных).

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

Со стороны системы кроветворения: часто - неуточненная анемия.

Со стороны обмена веществ: часто - задержка жидкости (отеки).

Психические нарушения: часто - бессонница, тревожность.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - тремор, парестезия, неуточненное чувство жжения, гипестезия; частота неизвестна - мигрень.

Со стороны органов чувств: часто - кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, вертиго; редко - снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза; очень редко - внезапная глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - гиперемия (покраснение кожи лица); частота неизвестна - снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто - неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто - алопеция, эритема, повышенное ночное потоотделение; частота неизвестна - кожная сыпь.

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

Со стороны репродуктивной системы: часто - гинекомастия, гемоспермия; частота неизвестна - приапизм, длительная эрекция.

Прочие: часто - лихорадка.

Общая частота необходимости 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.

Передозировка:

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

Лечение: симптоматическое. Диализ неэффективен (силденафил активно связывается с белками плазмы крови).

Применение при беременности и кормлении грудью:

В *экспериментальных исследованиях* на животных препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода. Исследования на животных показали токсическое воздействие по отношению к постнатальному развитию. Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применение препарата Ревацио при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли силденафил с грудным молоком. При необходимости применения препарата Ревацио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследования взаимодействия силденафила с другими лекарственными препаратами проводились на здоровых добровольцах, за исключением случаев, указанных отдельно. Данные результаты справедливы для других групп пациентов и методов введения.

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы - повышать его клиренс.

Исследования in vivo

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/сут) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза/сут) 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/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза) и AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против 5 нг/мл при назначении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном влиянии ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Сочетанное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

Совместное применение саквинавира (1200 мг 3 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с силденафилом (100 мг однократно) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140% и AUC на 210% соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира.

Наиболее сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать действие, сходное с действием ритонавира.

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

Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как кларитромицин, телитромицин и нефазодон предположительно могут оказывать эффект, сходный с эффектом ритонавира. Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как саквинавир или эритромицин могут увеличивать AUC в 7 раз. В связи с этим при одновременном применении с силденафилом следует корректировать дозу ингибиторов изофермента CYP3A4.

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывал влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации или $T_{1/2}$ 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.

Установлено, что у пациентов с ЛГ снижается клиренс силденафила приблизительно на 30% при одновременном применении со слабыми или средними ингибиторами изофермента CYP3A4 и на 34% при одновременном применении с бета-адреноблокаторами. AUC силденафила при его применении в дозе 80 мг 3 раза/сут была в 5 раз выше, чем при назначении препарата в дозе 20 мг 3 раза/сут. В исследованиях взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как саквинавир и эритромицин (исключая самые сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) AUC силденафила в этом диапазоне концентраций увеличивалась.

Клиренс силденафила увеличивается приблизительно в 3 раза при одновременном применении со слабыми индукторами изофермента CYP3A4, что соответствует эффекту бозентана на клиренс силденафила у здоровых добровольцев. Ожидается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4 приведет к значительному снижению концентрации силденафила в плазме крови. При одновременном применении силденафила (в дозе 20 мг 3 раза/сут) у взрослых пациентов с ЛГ и бозентана в стабильной дозе (62.5 - 125 мг 2 раза/сут) отмечалось такое же снижение экспозиции силденафила, как и при применении у здоровых добровольцев.

Влияние силденафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 цитохрома P450 (IC_{50} >150 мкМ). Не ожидается, что силденафил будет оказывать влияние на соединения, являющиеся субстратами этих изоферментов, в клинически значимых концентрациях.

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему NO/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 α-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), применяемой в качестве антиагрегантного средства.

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/сут) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза/сут) на 49.8% и 42% соответственно. При одновременном применении бозентана в начальной дозе 62.5 мг - 125 мг 2 раза/сут у взрослых пациентов с ЛГ и силденафила в дозе 20 мг 3 раза/сут отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению с здоровыми добровольцами, получающими силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут.

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

Силденафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг).

Особые указания и меры предосторожности:

Во избежание осложнений препарат следует применять строго по назначению врача.

Эффективность препарата Ревацио у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (IV функциональный класс) 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). При совместном применении препарата Ревацио с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.

Соотношение польза/риск препарата Ревацио 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.

Артериальная гипотензия

Ревацио 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 артериальной гипотензией (АД <90/50 мм рт. ст. в состоянии покоя), гиповолемией, тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Поскольку

совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателей гемодинамики у этих пациентов. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения препарата Ревацио для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема препарата Ревацио 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 Ревацио. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно прекратить прием препарата Ревацио и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, у которых ранее отмечались случаи передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, существует повышенный риск развития данного заболевания. В связи с этим врач должен обсудить с пациентом возможные риски при применении ингибиторов ФДЭ5. У таких пациентов Ревацио следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая Ревацио. 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 препарата следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения препарата Ревацио у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12.9%, плацебо 0%), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил 3%, плацебо 2.4%). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина K, частота носовых кровотечений была выше (8.8%), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина K (1.7%).

Приапизм

При длительности эрекции более 4 ч следует немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае если не было проведено немедленное медицинское вмешательство, возможно повреждение тканей полового члена и полная потеря потенции.

Одновременное применение с бозентаном

При применении препарата Ревацио на фоне начальной терапии бозентаном не отмечалось улучшения состояния пациентов (оценка с помощью теста шестиминутной ходьбы) по сравнению с применением монотерапии бозентаном. Результаты теста шестиминутной ходьбы отличались у пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани. У пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, результат одновременного применения препарата Ревацио и бозентана был хуже, чем при применении монотерапии бозентаном, но лучше, чем у пациентов с первичной ЛГ, получавших монотерапию бозентаном. Таким образом, врачу следует оценивать результат терапии при одновременном применении препарата Ревацио и бозентана у пациентов с первичной ЛГ, опираясь на свой опыт терапии ЛГ. Одновременное применение препарата Ревацио и бозентана у пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, не рекомендуется.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ5

Эффективность и безопасность одновременного применения препарата Ревацио с другими ингибиторами ФДЭ5, в т.ч.

с препаратом Виагра, у пациентов с ЛГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ревацио незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Однако поскольку при приеме препарата возможны выраженное снижение АД, головокружение, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и других побочных явлений следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

При нарушениях функции почек

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут.

При нарушениях функции печени

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут.

Противопоказано применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), т.к. его применение у данной группы пациентов не исследовалось.

Применение в пожилом возрасте

Пациентам пожилого возраста (≥65 лет) коррекция дозы не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказано применение препарата в возрасте до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

5 лет.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Revacio