

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ревацио, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 28,090 мг силденафила цитрата (эквивалентного 20,00 мг силденафила).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «RVT 20» на одной стороне и «VLE» - на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ревацио показан к применению у взрослых для лечения легочной гипертензии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Ревацио – 20 мг три раза в сутки с интервалом около 6–8 час, независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг два раза в сутки.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг два раза в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось (см. раздел 4.3).

Лица пожилого возраста (более 65 лет)

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Применение силденафила у детей младше 18 лет не рекомендуется (недостаточно данных по эффективности и безопасности).

Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию

Сочетанное применение силденафила и эпопростенола рассматривается в разделах 4.3 и 5.1.

Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост), для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом Ревацио с указанными препаратами следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы силденафила. 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 два раза в сутки у пациентов, которые уже получают такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как эритромицин и саквинавир. При необходимости одновременного применения с более мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу препарата Ревацио следует уменьшить до 20 мг один раз в сутки.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к силденафилу и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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) (см. раздел 4.5).

Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, гипотензивными средствами - стимуляторами гуанилатциклазы, такими как

риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии.

Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит).

Печеночная недостаточность тяжелой степени (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.).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

I или IV (эффективность и безопасность не установлены) функциональные классы ЛАГ.

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 12-перстной 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, гиповолемиа.

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 α -адреноблокаторами.

Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Особые указания

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!

Эффективность и безопасность применения 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, применяемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом) (см. раздел 4.2). 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 препарата Ревацио в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Артериальная гипотензия

Препарат 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 препарата Ревацио и α -адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у чувствительных пациентов, препарат Ревацио следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α -адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, начинать принимать препарат Ревацио 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 силденафила 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 артериальная 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 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 препарат Ревацио. 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. 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, отмечается повышенный риск развития данного заболевания. В связи с этим врач должен обсудить с пациентом возможные риски при применении ингибиторов ФДЭ5. У таких пациентов препарат 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 препарат 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 Ревацио следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Препарат Ревацио усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид 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 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Ревацио у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, была выше (препарат Ревацио 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной ЛАГ (препарат Ревацио 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших препарат Ревацио в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

Приапизм

При длительности эрекции более 4 часов 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 6-минутной ходьбы) по сравнению с применением монотерапии бозентаном. Результаты теста 6-минутной ходьбы отличались у пациентов с первичной ЛАГ и ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани. У пациентов с ЛАГ, 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 ЛАГ, получавших монотерапию бозентаном. Таким

образом, врачу следует оценивать результат терапии при одновременном применении препарата Ревацио и бозентана у пациентов с первичной ЛАГ, опираясь на свой опыт терапии ЛАГ. Одновременное применение препарата Ревацио и бозентана у пациентов с ЛАГ, 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 том числе с препаратом Виагра, у пациентов с ЛАГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент 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 два раза в сутки) приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ силденафила в равновесном состоянии (80 мг три 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 два раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного 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 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 три раза в сутки), 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 (см. раздел 4.2).

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 два раза в сутки в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC силденафила на 182 % (см. раздел 4.2).

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 (см. раздел 4.2).

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и β -адреноблокаторы

Установлено, что у пациентов с ЛАГ снижается клиренс силденафила приблизительно на 30 % при одновременном применении со слабыми или средними ингибиторами изофермента CYP3A4 и на 34 % при одновременном применении с β -адреноблокаторами. 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 три раза в сутки. 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.

Индукторы изофермента CYP3A4

Клиренс силденафила увеличивается приблизительно в три 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 три раза в сутки) у взрослых пациентов с ЛАГ и бозентана в стабильной дозе (62,5–125 мг два раза в сутки) 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 α -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 метаболизируются под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (АСК) в качестве антиагрегантного средства (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 три раза в сутки) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8 % и 42 %, соответственно.

При одновременном применении бозентана в начальной дозе 62,5 мг – 125 мг два раза в сутки у взрослых пациентов с ЛАГ и силденафила в дозе 20 мг три раза в сутки отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению с здоровыми добровольцами, получающими силденафил в дозе 80 мг три раза в сутки.

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 (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг).

Добавление однократной дозы силденафила к сакубитрилу/валсартану в равновесном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией было связано со значительно более выраженным снижением артериального давления по сравнению с применением только сакубитрила/валсартана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, получающим сакубитрил/валсартан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат Ревацио во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Адекватные контролируемые исследования применения препарата у кормящих женщин не проводились. Согласно ограниченным данным силденафил и его активный метаболит проникает в грудное молоко в незначительных количествах. Количество препарата, поглощаемое младенцем, не предполагает развития побочных реакций. Необходимо тщательно оценить клиническую необходимость назначения препарата Ревацио матери и потенциальные побочные реакции у младенца. При необходимости применения препарата Ревацио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

В опытах на животных препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности и развитие

эмбриона/плода. Исследования на животных показали токсическое воздействие по отношению к постнатальному развитию. Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На фоне приема препарата Ревацио какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось.

Однако поскольку при приеме препарата Ревацио 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общая частота прекращения лечения препаратом Ревацио в рекомендуемой дозе 20 мг три раза в сутки в ключевом плацебо-контролируемом исследовании препарата при ЛАГ 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 внутривенному введению эпопростенола. 134 пациента с ЛАГ получали препарат Ревацио в суточных дозах от 20 мг до 80 мг три раза в сутки 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.

В двух плацебо-контролируемых исследованиях нежелательные явления, как правило, были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями были головная боль, гиперемия (покраснение кожи лица), диспепсия, диарея и боль в конечностях. В исследовании по оценке безопасности силденафила в различных дозах, данные по безопасности силденафила в дозе 20 мг три раза в сутки (рекомендуемая доза) и силденафила в дозе 80 мг три раза в сутки (в 4 раза выше рекомендованной дозы) соответствовали установленному профилю безопасности силденафила в предыдущих исследованиях ЛГ у взрослых.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены нежелательные реакции, сгруппированные в зависимости от системно-органный класса (СОК) и частоты. Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 1: Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях силденафила при ЛГ и послерегистрационном опыте применения у взрослых

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)	Очень редко ($<1/10\ 000$)	Неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным)
Инфекции и инвазии		воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит				
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		неуточненная анемия				
Нарушения метаболизма и питания		задержка жидкости (отеки)				
Психические нарушения		бессонница, тревога				
Нарушения со стороны	голов- ная боль	тремор, парестезия, неуточненное				мигрень

нервной системы		чувство жжения, гипостезия				
Нарушения со стороны органа зрения		кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неутраченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз		снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		вертиго				внезапная глухота
Нарушения со стороны сосудов	Гиперемия (покрасне-					снижение АД

	ние кожи лица)					
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа				
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, диспепсия	неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта				
Нарушения со стороны		алопеция, эритема,				кожная сыпь

кожи и подкожных тканей		повышенное потоотделение в ночное время суток				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соедини- тельной ткани	боль в конеч- нос- тях	миалгия, боль в спине				
Нарушения со стороны репродук- тивной системы и молочных желез		гинекомастия, гемоспермия				приапизм, длительная эрекция
Общие нарушения и реакции в месте введения		лихорадка				

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Тел./ Факс: +7 800 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг нежелательные реакции были аналогичны таковым при приеме в более низких дозах, но при этом частота и тяжесть увеличивались. При приеме силденафила в однократных дозах 200 мг частота нежелательных реакций (головная боль, гиперемия (покраснение кожи лица), головокружение, диспепсия, заложенность носа и нарушение зрения) была увеличена.

Лечение

Симптоматическое. Гемодиализ неэффективен, поскольку силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE03

Механизм действия

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) - специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (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.

Фармакодинамические эффекты

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 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца. Силденафил вызывает небольшое и преходящее снижение артериального давления (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 три раза в сутки 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 три раза в сутки 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 три раза в сутки, 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 электрокардиограммы (ЭКГ). При применении препарата в дозе 80 мг три раза в сутки 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 кровотоки в стенозированных коронарных артериях.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ

Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной ЛГ (63%), ЛГ, ассоциировавшейся с системными 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 (Всемирная

Организация Здравоохранения), 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, так же, как и пациентов, для которых оказалась 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 6-минутной ходьбы через 12 недель после начала лечения. Во всех трех 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 пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

Улучшение в результатах теста 6-минутной ходьбы отмечалось после 4 недель терапии. Данный эффект сохранялся на 8 и 12-ой неделях терапии. Средний терапевтический эффект последовательно наблюдался в результатах теста 6-минутной 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 различных этиологий.

Статистически значимое повышение результатов теста 6-минутной ходьбы наблюдалось в группе пациентов, получавших 20 мг силденафила. Для пациентов с ЛГ функциональных классов II и III улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы, скорректированные по плацебо, составляет 49 метров и 45 метров, соответственно.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг, снижение давления в легочной артерии с поправкой на эффект плацебо составило: 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 частоты сердечных сокращений (ЧСС) и системного АД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения периферического сосудистого сопротивления. 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 препарат Ревацио повышает выживаемость пациентов с ЛГ.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с энопростенолом

Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным

течением ЛГ на фоне внутривенного введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с системными 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, три раза в сутки) при комбинированной терапии с внутривенным введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной 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 2). 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 (6,0%).

Таблица 2

	Плацебо	Ревацио
Количество пациентов с признаками клинического ухудшения n (%)	23 (17,6)	8 (6,0)

Пропорция пациентов с ухудшением (расчет по методу Каплана-Майера) Доверительный интервал 95 %	0,187 (0,12 - 0,26)	0,062 (0,02 - 0,10)
--	------------------------	------------------------

У пациентов с первичной ЛГ отмечали среднее отклонение в тесте 6-минутной 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 17,50 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.

Влияние на смертность у взрослых с ЛГ

Исследование по изучению влияния различных уровней доз силденафила на смертность у взрослых с ЛГ было проведено после наблюдения более высокого риска смертности у детей, принимавших силденафил в высоких дозах три раза в сутки, в зависимости от массы тела, по сравнению с теми, кто принимал более низкие дозы при длительном продлении педиатрических клинических исследований.

Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах с участием 385 взрослых с ЛГ. Пациентов случайным образом распределяли в соотношении 1:1:1 в одну из трех дозовых групп (5 мг три раза в сутки (в 4 раза ниже рекомендуемой дозы), 20 мг три раза в сутки (рекомендуемая доза) и 80 мг три раза в сутки (в 4 раза больше рекомендуемой дозы)). В целом, большинство субъектов исследования не получали лечения ЛГ (83,4%). У большинства субъектов

исследования этиология ЛГ была идиопатической (71,7%). Наиболее распространенным функциональным классом ВОЗ был класс III (57,7% субъектов). Все три группы лечения были хорошо сбалансированы в отношении исходных демографических показателей истории лечения ЛГ и этиологии ЛГ, а также категорий функционального класса ВОЗ. Смертность составила 26,4% (n=34) для дозы 5 мг три раза в сутки, 19,5% (n=25) для дозы 20 мг три раза в сутки и 14,8% (n=19) для дозы 80 мг три раза в сутки.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Силденафил быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 41% (от 25% до 63%). Максимальная концентрация силденафила в плазме крови (C_{max}) достигается через 30-120 мин (в среднем – через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила три раза в сутки в диапазоне доз от 20 мг до 40 мг площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг три раза в сутки его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания силденафила снижается. При одновременном приеме с жирной пищей: время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) увеличивается на 60 мин, а C_{max} уменьшается в среднем на 29%, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После приема внутрь силденафила в дозе 20 мг три раза в сутки максимальная концентрация силденафила в плазме крови в равновесном

состоянии составляет около 113 нг/мл. Связь 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).

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент CYP2C9 (минорный 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 период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 час. У пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) соотношение концентраций N-деметильного метаболита и силденафила выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72% от таковой силденафила (20 мг три раза в сутки). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36%, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Элиминация

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный период полувыведения – 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).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

При легкой и умеренной степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 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 тяжелой почечной недостаточностью AUC и $C_{\max}$ N-деметильного метаболита выше на 200% и 79%, соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У добровольцев с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации 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 печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов (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%.

Популяционная фармакокинетика

При изучении фармакокинетики силденафила у пациентов с ЛАГ 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 ЛАГ.

У пациентов с ЛАГ после приема силденафила в дозах от 20 мг до 80 мг три раза в сутки его средние равновесные концентрации были на 20%–50% выше, чем у здоровых добровольцев. Минимальная концентрация силденафила в плазме крови ($C_{\min}$) 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 ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

5.3. Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе доклинических исследований, указывают на отсутствие особой опасности препарата для человека на основании традиционных фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности многократных доз, генотоксичности, потенциальной канцерогенности, а также токсичности в отношении репродуктивной функции и эмбриофетального развития.

У детенышей крыс, которые получали лечение в пре- и постнатальном периоде силденафилом в дозе 60 мг/кг, наблюдался уменьшенный размер помета, а также меньшая масса детенышей в день 1 и снижение 4-дневной выживаемости при уровнях воздействия, которые были приблизительно в

пятьдесят раз выше, чем ожидаемый уровень воздействия у человека при применении дозы 20 мг три раза в сутки. Эффекты в доклинических исследованиях наблюдались при уровнях воздействия, значительно превышающих максимальные уровни воздействия у человека, что указывает на малую значимость для клинического применения.

Не было никаких нежелательных реакций, обладающих возможной значимостью для клинического применения, которые наблюдались бы у животных при клинически значимых уровнях воздействия, которые также не наблюдались в клинических исследованиях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

кальция гидрофосфат безводный

кроскармеллоза натрия

магния стеарат

Состав пленочной оболочки

опадрай белый II OY-LS-28914 (содержит: гипромеллозу, титана диоксид, лактозы моногидрат и триацетин (глицерина триацетат))

опадрай прозрачный YS-2-19114-A (содержит: гипромеллозу и триацетин (глицерина триацетат)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

6 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

На лицевую сторону картонной пачки с обоих краев справа и слева наносятся перфорированные строчки контроля первого вскрытия в виде полуокружностей.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Виатрис Спешиалти ЭлЭлСи

Коллинз Ферри Роуд, 3711, Моргантаун, Западная Вирджиния 26505, США

+1 724-514-1800

info@viatris.com

United States of America

Viatri Specialty LLC

3711 Collins Ferry Road, Morgantown, WV 26505, USA

+1 724-514-1800

info@viatris.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Виатрис»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, к. 4, 2-й этаж, пом. 9, ком. 1.

Телефон: +7 495 130 05 50

Факс: +7 495 130 05 51

Электронная почта: ru.info@viatris.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000898)-(РГ-RU).

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 14.06.2022.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ревацио доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org>