МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Разатас

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Разатас.

Международное непатентованное наименование: аванафил.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

Одна таблетка Разатас 50 мг содержит:

действующее вещество: аванафил – 50,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 16,0 мг, фумаровая кислота – 20,0 мг, гипролоза – 2,5 мг, гипролоза низкозамещенная – 6,25 мг, кальция карбонат – 1,5 мг, магния стеарат – 1,25 мг, краситель железа оксид желтый – 0,0975 мг.

Одна таблетка Разатас 100 мг содержит:

действующее вещество: аванафил – 100,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 32,0 мг, фумаровая кислота – 40,0 мг, гипролоза – 5,0 мг, гипролоза низкозамещенная – 12,5 мг, кальция карбонат – 3,0 мг, магния стеарат – 2,5 мг, краситель железа оксид желтый – 0,195 мг.

Одна таблетка Разатас 200 мг содержит:

действующее вещество: аванафил – 200,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол – 64,0 мг, фумаровая кислота – 80,0 мг, гипролоза – 10,0 мг, гипролоза низкозамещенная – 25,0 мг, кальция карбонат – 6,0 мг, магния стеарат – 5,0 мг, краситель железа оксид желтый – 0,390 мг.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Описание

Таблетки 50 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «50» на одной стороне.

Таблетки 100 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «100» на одной стороне.

Таблетки 200 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «200» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения эректильной дисфункции, ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа.

Код АТХ: G04BE10.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аванафил является сильным, высокоселективным, обратимым ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5), обладающей специфичностью в отношении циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). После того, как в результате сексуальной стимуляции происходит местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 аванафилом вызывает увеличение концентрации цГМФ в пещеристых телах полового члена. Это приводит к расслаблению гладких мышц и притоку крови в ткани полового члена, таким образом, вызывая эрекцию. Действие аванафила не развивается в отсутствие сексуальной стимуляции.

Фармакодинамические эффекты

В исследованиях *in vitro* было показано, что аванафил обладает высокой избирательностью в отношении ФДЭ5. Он оказывает более выраженное влияние на ФДЭ5, чем на другие известные фосфодиэстеразы (более чем в 100 раз сильнее, чем на ФДЭ6; более чем в 1000 раз сильнее, чем на ФДЭ4, ФДЭ8 и ФДЭ10; более чем в 5000 раз сильнее, чем на ФДЭ2 и ФДЭ7; более чем в 10000 раз сильнее, чем на ФДЭ1, ФДЭ3. ФДЭ9 и ФДЭ11). Аванафил

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

более чем в 100 раз сильнее действует на ФДЭ5, чем на ФДЭ6, которая обнаруживается в сетчатке глаза и отвечает за передачу светового сигнала. Также важно то, что аванафил проявляет приблизительно в 20000 раз большую селективность в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ3 (фермента, обнаруживаемого в сердце и кровеносных сосудах, и который принимает участие в контроле сократимости миокарда).

В исследовании с проведением плетизмографии полового члена (RigiScan) у некоторых мужчин аванафил (в дозе 200 мг) уже через 20 мин после приема вызывал эрекцию такой силы, которая считается достаточной для пенетрации (твердость 60 % согласно оценке с помощью RigiScan). Общий ответ на прием аванафила у этих лиц был статистически значимым, по сравнению с плацебо, в интервале времени от 20 до 40 мин.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях оценивалось влияние аванафила на способность мужчин с эректильной дисфункцией достигать и поддерживать состояние эрекции, достаточной для осуществления удовлетворительного полового акта. Оценка аванафила была проведена в 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с параллельными группами продолжительностью до 3 месяцев в общей популяции пациентов с эректильной дисфункцией, у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа и эректильной дисфункцией и у пациентов с эректильной дисфункцией, перенесших двустороннюю нервосберегающую радикальную простатэктомию. В четвертом исследовании изучалось начало действия аванафила в дозах 100 мг и 200 мг относительно доли сексуальных попыток, приводивших к успешному завершению полового акта. Всего 1774 пациента получали аванафил, применявшийся по необходимости в дозах 50 мг (одно исследование), 100 мг и 200 мг (четыре исследования), соответственно. Пациентам рекомендовали принимать одну дозу исследуемого препарата приблизительно за 30 мин до начала половой активности. В четвертом исследовании пациентам было предложено попытаться совершить половой акт примерно через 15 минут после приема дозы, чтобы оценить наступление

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

эректогенного эффекта аванафила, применяющегося в необходимых базовых дозах 100 мг и 200 мг.

Кроме этого, одна подгруппа пациентов была включена в открытое продленное исследование, в котором 493 пациента получали аванафил на протяжении минимум 6 мес, 153 пациента – на протяжении минимум 12 мес. Первоначально пациентам назначался аванафил в дозе 100 мг, а далее в любой момент времени на протяжении исследования они могли потребовать увеличения дозы аванафила до 200 мг или снижения дозы аванафила до 50 мг, в зависимости от индивидуального ответа на лечение.

Во всех исследованиях в группах, получавших любую из трех доз аванафила, наблюдалось статистически значимое (по сравнению с плацебо) улучшение по всем первичным показателям эффективности. Эти различия сохранялись в течение долгого времени (согласно исследованиям в общей популяции с эректильной дисфункцией, у пациентов с сахарным диабетом с эректильной дисфункцией и у мужчин с эректильной дисфункцией после двусторонней нервосберегающей радикальной простатэктомии и в открытом расширенном исследовании).

В общей популяции пациентов с эректильной дисфункцией доля попыток, приводящих к успешному половому акту, составляла в среднем около 47 %, 58 % и 59 % при применении аванафила в дозах 50 мг, 100 мг и 200 мг соответственно, по сравнению приблизительно с 28 % в группе плацебо.

У мужчин с сахарным диабетом 1 или 2 типа, доля попыток, приводящих к успешному половому акту, составляла в среднем 34 % и 40 % в группах, получавших аванафил в дозах 100 мг и 200 мг, соответственно, по сравнению с 21 % в группе плацебо.

У мужчин с эректильной дисфункцией вследствие двусторонней нервосберегающей радикальной простатэктомии доля попыток, приводящих к успешному половому акту, составляла в среднем 23 % и 26 % в группах, получавших аванафил в дозах 100 мг и 200 мг, соответственно, по сравнению с 9 % в группе плацебо.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Во всех базовых клинических исследованиях аванафила доля успешных попыток полового акта при применении аванафила в любой дозе была выше, чем в группе плацебо, во все изученные интервалы времени после приема препарата.

Фармакокинетика

После приема внутрь аванафил быстро всасывается: среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет от 30 до 45 мин. Фармакокинетика аванафила в рекомендованном диапазоне доз носит дозопропорциональный характер. Препарат выводится преимущественно в результате метаболизма, происходящего в печени, в основном, при помощи изофермента 3А4 цитохрома Р450 (CYP3A4). Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола и ритонавира) сопровождается увеличением экспозиции аванафила в плазме крови.

Всасывание

Аванафил быстро всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 0,5-0,75 ч после приема аванафила внутрь натощак. При приеме аванафила вместе с жирной пищей скорость всасывания снижается, средняя задержка T_{max} составляет 1,25 ч, а средняя величина снижения C_{max} – 39 %. Влияния на величину экспозиции (AUC) не отмечалось. Считается, что небольшие изменения C_{max} аванафила имеют минимальное клиническое значение.

Распределение

Аванафил связывается с белками плазмы приблизительно на 99 %. Связывание с белками не зависит от концентрации активного вещества, возраста, функции печени и почек. При приеме аванафила в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней кумуляции препарата в плазме крови не происходило. С учетом данных измерения концентрации аванафила в сперме здоровых добровольцев через 45-90 мин после приема препарата, в сперме может появиться менее 0,0002 % введенной дозы.

Метаболизм

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО
108329

Клиренс аванафила осуществляется преимущественно под действием печеночных микросомальных изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Концентрация главных циркулирующих метаболитов M4 и M16 в плазме крови составляла соответственно 23 % и 29 % от концентрации исходного вещества. Селективность метаболита M4 в отношении фосфодиэстеразы была сходна с характеристиками аванафила, а ингибиторная активность *in vitro* в отношении ФДЭ5 составляла 18 % от активности аванафила. Таким образом, метаболит M4 обеспечивает около 4 % общей фармакологической активности препарата. Метаболит M16 не обладает активностью в отношении ФДЭ5.

Выведение

Аванафил у человека подвергается активному метаболизму. После приема внутрь аванафил выводится в виде метаболитов, преимущественно с калом (около 63 %), в меньшей степени – с мочой (около 21 %).

Терминальный период полувыведения аванафила составляет около 6-17 ч.

Особые популяции пациентов

Пожилые мужчины

Экспозиция аванафила у пожилых пациентов (65 лет и старше) сравнима с экспозицией аванафила у молодых пациентов (18-45 лет). Однако данные у пациентов старше 70 лет ограничены.

Нарушение функции почек

У пациентов с легкими (клиренс креатинина от ≥50 до <80 мл/мин) и умеренными (клиренс креатинина от ≥30 до <50 мл/мин) нарушениями функции почек фармакокинетика аванафила при приеме однократной дозы 200 мг не изменяется. Не имеется данных о применении препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов с терминальной стадией болезни почек, находящихся на гемодиализе.

Нарушение функции печени

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлда-Пью) экспозиция препарата при приеме однократной дозы аванафила 200 мг сравнима с экспозицией у пациентов с нормальной функцией печени.

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлда-Пью) экспозиция препарата через 4 ч после приема аванафила в дозе 200 мг ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени. C_{max} и экспозиция были сходны со значениями, наблюдавшимися у пациентов с нормальной функцией печени, получавших эффективную дозу аванафила 100 мг.

Показания к применению

- Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.

Для того чтобы препарат Разатас был эффективен, необходима сексуальная стимуляция.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или какому-либо вспомогательному веществу препарата.
- Одновременное применение с органическими нитратами или донаторами оксида азота (например, амилнитрит) в любых формах (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Инфаркт миокарда, инсульт или угрожающие жизни эпизоды аритмии в течение последних 6 месяцев.
- Артериальная гипотензия в покое (артериальное давление <90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (артериальное давление >170/100 мм рт. ст.)
- Нестабильная стенокардия, стенокардия, связанная с половым актом, застойная сердечная недостаточность II функционального класса и выше по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлда-Пью).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

- Нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Потеря зрения на один глаз вследствие передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва, независимо от того, был ли или нет этот эпизод связан с предшествующим применением ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел «Особые указания»).
- Подтвержденные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки.
- Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат (потенциальный риск развития симптоматической гипотензии) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение сильных ингибиторов CYP3A4 (включая кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин) (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

С осторожностью

- У пациентов с обструкцией оттока крови из левого желудочка (например, при аортальном стенозе, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе) (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов, имеющих анатомическую деформацию полового члена (угловое искривление, фиброз кавернозных тел или болезнь Пейрони) (см. раздел «Особые указания»).
- У пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкоз).
- У пациентов с нарушениями свертывания крови (см. раздел «Особые указания»).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

- У пациентов с язвой желудка в активной фазе (см. раздел «Особые указания»).
- Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Разатас не предназначен для применения у женщин.

Влияние на фертильность

После применения однократных пероральных доз аванафила до 200 мг у здоровых добровольцев влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов не отмечалось.

В настоящее время не имеется данных о влиянии на сперматогенез у здоровых взрослых мужчин и взрослых мужчин с легкой степенью эректильной дисфункции.

Способ применения и дозы

Применение у взрослых мужчин

Для приема внутрь. При приеме препарата Разатас во время еды начало действия может быть отсрочено по сравнению с приемом натощак.

Рекомендуемая доза 100 мг принимается по необходимости, приблизительно за 15-30 мин до сексуальной активности.

В зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости, доза может быть увеличена максимально до 200 мг или снижена до 50 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки.

Для достижения ответа на прием препарата необходима сексуальная стимуляция.

Особые группы пациентов

Пожилые мужчины (возраст ≥65 лет)

Коррекции дозы при применении препарата у пожилых пациентов не требуется. Данные о применении препарата Разатас у пожилых пациентов ≥ 70 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥30 мл/мин) не требуется. Применение препарата Разатас противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин). У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина ≥30 мл/мин, но <80 мл/мин), участвовавших в исследованиях III фазы, эффективность препарата была ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Применение препарата Разатас противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлда-Пью). У пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени тяжести (классы А или В по шкале Чайлда-Пью) следует начинать лечение с минимальной эффективной дозы и корректировать ее в зависимости от переносимости.

Применение у мужчин с сахарным диабетом

Коррекции дозы при применении препарата Разатас у пациентов с сахарным диабетом не требуется.

Пациенты детского возраста

Препарат Разатас не предназначен для применения у детей.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства

Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4

Противопоказано одновременное применение препарата Разатас и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (включая кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (включая эритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил), максимальная рекомендованная доза аванафила не должна превышать 100 мг, а интервал между дозами должен составлять не менее 48 ч.

Побочное действие

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Профиль безопасности препарата Разатас оценивался на основании данных 2436 пациентов, получавших аванафил в ходе программы клинической разработки. Наиболее частыми нежелательными реакциями, описанными в клинических исследованиях, были головная боль, «приливы» крови, заложенность носа и придаточных пазух носа, боль в спине. В основном нежелательные реакции у пациентов, получавших аванафил, чаще отмечались при значении индекса массы тела (ИМТ) менее 25 (то есть у пациентов с нормальным значением ИМТ).

В длительных клинических исследованиях доля пациентов, у которых имели место нежелательные реакции, уменьшалась по мере увеличения длительности экспозиции препарата.

Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в соответствии с частотой, классификация которой рекомендована Всемирной организацией здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1 000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Редко: грипп, назофарингит.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: сезонная аллергия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Редко: подагра.

Нарушения психики

Редко: бессонница, преждевременная эякуляция, аффект неадекватности.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, сонливость, синусовая головная боль.

Редко: психомоторная гиперактивность.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения.

Редко: стенокардия, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови к кожным покровам.

Нечасто: «приливы» жара.

Редко: артериальная гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа.

Нечасто: отек слизистой оболочки придаточных пазух носа, одышка при физической нагрузке.

Редко: ринорея, отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: диспепсия, тошнота, рвота, чувство дискомфорта в желудке.

Редко: сухость во рту, гастрит, боль внизу живота, диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: боль в спине, напряженность мышц.

Редко: боль в боку, миалгия, спазмы мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: спонтанная эрекция, генитальный зуд, нарушения со стороны полового члена.

Общие расстройства

Нечасто: повышенная утомляемость.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140210
СОГЛАСОВАНО

108329

Редко: астения, боль в груди, гриппоподобные заболевания, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов, изменения ЭКГ, увеличение частоты сердечных сокращений.

Редко: повышение артериального давления (АД), наличие крови в моче, шум при аускультации сердца, повышение уровня простатспецифического антигена, увеличение массы тела, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение температуры тела.

Описание отдельных нежелательных реакций, наблюдавшихся при применении других ингибиторов ФДЭ5

Передняя неартериитная ишемическая нейропатия зрительного нерва и внезапная потеря слуха наблюдались в единичных случаях в пострегистрационных и клинических исследованиях других ингибиторов ФДЭ5. В клинических исследованиях аванафила таких случаев не отмечалось.

В единичных случаях в пострегистрационных и клинических исследованиях других ингибиторов ФДЭ5 отмечалось развитие приапизма. В клинических исследованиях аванафила таких случаев не отмечалось.

В небольшом числе случаев в пострегистрационных и клинических исследованиях других ингибиторов ФДЭ5 отмечалось развитие гематурии, гематоспермии и кровотечений из полового члена.

На пострегистрационном этапе применения других ингибиторов ФДЭ5 отмечались случаи артериальной гипотензии. Головокружение (симптом, который чаще всего связан со снижением АД) наблюдалось в клинических исследованиях аванафила.

Передозировка

Здоровые добровольцы принимали однократные дозы аванафила 800 мг, а пациенты - повторные ежедневные дозы до 300 мг. Нежелательные реакции

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

не отличались от реакций, описанных при применении менее высоких доз, однако их частота и степень тяжести возрастали.

В случаях передозировки следует проводить по необходимости стандартную симптоматическую терапию. Вероятно, что почечный диализ не ускоряет клиренс препарата, поскольку аванафил в значительной степени связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нитраты

Показано, что у здоровых людей аванафил, по сравнению с плацебо, усиливает гипотензивный эффект нитратов. Предполагается, что это обусловлено сочетанным действием нитратов и аванафила на механизм, включающий оксид азота и цГМФ. В связи с этим применение аванафила противопоказано у пациентов, получающих органические нитраты или соединения-донаторы оксида азота (например, амилнитрит) в любых формах. У пациента, нуждающегося в применении нитратов в связи с угрожающим жизни патологическим состоянием и не более чем за 12 ч до этого принявшего аванафил, вероятность развития значительного и потенциально опасного снижения АД возрастает. При таких обстоятельствах нитраты следует применять лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения и надлежащего гемодинамического мониторинга.

Лекарственные препараты, снижающие АД

Аванафил, являясь вазодилататором, может вызывать снижение АД. При применении препарата Разатас в сочетании с другими лекарственными препаратами, снижающими АД, возникновение аддитивных эффектов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии, проявляющейся головокружением, ощущением «легкости в голове», синкопальным или пресинкопальным состоянием. В клинических исследованиях III фазы не отмечалось развития артериальной гипотензии, однако наблюдались отдельные эпизоды головокружения. В клинических исследованиях III фазы в группе плацебо и в группе, получавшей аванафил в дозе 100 мг, наблюдалось по одному эпизоду обморочных состояний.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348 - 140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Пациенты с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз) и пациенты с тяжелым нарушением вегетативного контроля АД могут отличаться особенной чувствительностью к действию вазодилататоров, включая аванафил.

Блокаторы альфа-адренорецепторов

Гемодинамические взаимодействия аванафила с доксазозином и тамсулозином были изучены в ходе двухпериодного перекрестного исследования у здоровых добровольцев. У пациентов, получающих постоянное лечение доксазозином, среднее максимальное снижение систолического АД после вычета значения в группе плацебо в положении «стоя» и «лежа» на спине после приема аванафила составило 2,5 мм рт. ст. и 6,0 мм рт. ст., соответственно. Всего у 7 из 24 пациентов после приема аванафила наблюдались такие показатели или такое снижение АД по отношению к исходному уровню, которые могли иметь потенциальное клиническое значение (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов, получавших постоянную терапию тамсулозином, среднее максимальное снижение систолического АД (за вычетом значений в группе плацебо) в положении «стоя» и «лежа» на спине после приема аванафила составило 3,6 мм рт. ст. и 3,1 мм рт. ст., соответственно. У 5 из 24 пациентов после приема аванафила отмечались такие значения АД или такое его снижение по отношению к исходному уровню, которые могли иметь потенциальное клиническое значение. Ни в одной когорте пациентов не сообщалось о развитии синкопальных состояний или иных тяжелых нежелательных эффектах.

Антигипертензивные средства, кроме блокаторов альфа-адренорецепторов

Проведено клиническое исследование для оценки потенцирующего влияния аванафила на гипотензивные эффекты некоторых антигипертензивных препаратов (амлодипина и эналаприла). Результаты показали, что среднее максимальное снижение АД в положении «лежа» на спине составляет 2/3 мм рт. ст., по сравнению с плацебо при применении эналаприла и 1/-1 мм рт. ст. -

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

при одновременном применении амлодипина и аванафила. Только после приема эналаприла и аванафила наблюдалось статистически значимое изменение максимального снижения диастолического давления в положении «лежа» на спине по отношению к исходному значению; через 4 ч после приема аванафила АД возвращалось к исходному уровню. В обеих когортах у одного пациента наблюдалось снижение АД без симптомов артериальной гипотензии, которое исчезало в течение 1 ч после развития. Аванафил не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина, но амлодипин вызывал увеличение максимальной и общей экспозиции аванафила на 28 % и 60 %, соответственно.

Этанол (алкоголь)

При употреблении этанола в комбинации с аванафилом повышается риск развития симптоматической артериальной гипотензии. В трехстороннем перекрестном исследовании с разовой дозой с участием здоровых добровольцев, средняя величина максимального снижения диастолического давления после приема аванафила в комбинации с этанолом была значительно выше, чем после приема только аванафила (3,2 мм рт. ст.) или только этанола (5,0 мм рт. ст.).

Другие препараты для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность применения комбинаций аванафила с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучены.

Влияние других лекарственных средств на аванафил

Аванафил является субстратом изофермента CYP3A4 и метаболизируется преимущественно этим изоферментом. Исследования показали, что лекарственные средства, ингибирующие изофермент CYP3A4, способны увеличивать экспозицию аванафила.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Кетоконазол (в дозе 400 мг в сутки), селективный и сильный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение C_{max} и экспозиции (AUC) аванафила (после однократного приема в дозе 50 мг) в 3 раза и 14 раз,

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

соответственно, и увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$) аванафила приблизительно до 9 ч. Ритонавир (в дозе 600 мг два раза в сутки), сильный ингибитор изофермента CYP3A4, ингибирующий также изофермент CYP2C9, вызывал увеличение C_{max} и AUC аванафила (после однократного приема в дозе 50 мг) приблизительно в 2 раза и 13 раз и увеличение $T_{1/2}$ аванафила приблизительно до 9 ч. Другие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазодон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атазанавир и телитромицин), вероятно, характеризуются аналогичным действием. В связи с этим одновременное применение аванафила и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано.

Эритромицин (в дозе 500 мг два раза в сутки), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение C_{max} и AUC аванафила (после однократного приема в дозе 200 мг) приблизительно в 2 раза и 3 раза, соответственно, и увеличение $T_{1/2}$ аванафила приблизительно до 8 ч. Другие умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир и верапамил), вероятно, оказывают аналогичное действие. В связи с этим у пациентов, одновременно принимающих умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, максимальная рекомендуемая доза аванафила составляет 100 мг, а интервал между приемами должен быть не менее 48 ч.

Хотя специфические взаимодействия не изучались, другие ингибиторы изофермента CYP3A4, в том числе грейпфрутовый сок, возможно, также увеличивают экспозицию аванафила. Пациентам следует рекомендовать избегать приема грейпфрутового сока в течение 24 ч перед применением аванафила.

Субстраты изофермента CYP3A4

Амлодипин (в дозе 5 мг в сутки) вызывал увеличение C_{max} и AUC аванафила (после приема однократной дозы 200 мг) приблизительно на 28 % и 60 %, соответственно. Эти изменения экспозиции представляются клинически

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140210
СОГЛАСОВАНО

108329

малозначимыми. При этом изменения концентрации аванафила или амлодипина в плазме после приема однократной дозы не наступало.

Специфические взаимодействия аванафила с ривароксабаном и апиксабаном (субстратами изофермента CYP3A4) не изучались, развитие такого взаимодействия не ожидается.

Индукторы цитохрома Р450 (CYP)

Потенциальное влияние индукторов CYP, в частности, индукторов изофермента CYP3A4 (бозентана, карбамазепина, эфавиренза, фенобарбитала и рифампина) на фармакокинетику и эффективность аванафила не изучалось. Одновременное применение аванафила и индукторов CYP не рекомендуется, поскольку при этом возможно снижение эффективности аванафила.

Влияние аванафила на другие лекарственные препараты

Ингибиторы цитохрома Р450 (CYP)

В исследованиях *in vitro* с микросомами печени человека было показано, что вероятность лекарственных взаимодействий аванафила с изоферментами CYP 1A1/2, 2A6, 2B6 и 2E1 крайне мала. Метаболиты аванафила (M4, M16 и M27) также в минимальной степени ингибировали изоферменты CYP 1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. С учетом этих данных, можно полагать, что аванафил не оказывает существенного влияния на другие лекарственные препараты, которые метаболизируются этими изоферментами.

Хотя в исследованиях *in vitro* показано, что аванафил может вступать во взаимодействие с изоферментами CYP 2C19, 2C8/9, 2D6 и 3A4, при дальнейшем клиническом изучении препарата в сочетании с омепразолом, розиглитазоном и дезипрамином клинически значимых взаимодействий с изоферментами CYP 2C19, 2C8/9 и 2D6 обнаружено не было.

Индукция цитохрома Р450 (CYP)

В первичной культуре человеческих гепатоцитов *in vitro* наблюдалась потенциальная индукция изоферментов CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 под действием аванафила, однако в клинически значимых концентрациях потенциальных взаимодействий не обнаруживалось.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Транспортеры

Результаты исследования *in vitro* показали, что аванафил обладает незначительным потенциалом активности в качестве субстрата Р-гликопротеина и потенциалом ингибирования Р-гликопротеина, при котором субстратом служит дигоксин, при применении в концентрациях, не достигающих расчетных концентраций в кишечнике. Вероятность взаимодействия между аванафилом и процессом транспорта других лекарственных препаратов, опосредуемым Р-гликопротеином, неизвестна.

На основании данных *in vitro* аванафил в клинически значимых концентрациях может ингибировать белок резистентности рака молочной железы (BCRP). Аванафил в клинически значимых концентрациях не ингибирует OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP.

Влияние аванафила на другие транспортеры не исследовано.

Риоцигуат

Доклинические исследования показали развитие аддитивного гипотензивного эффекта при применении ингибиторов ФДЭ5 совместно с риоцигуатом. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивный эффект ингибиторов ФДЭ5. У исследуемой популяции не выявлено доказательств благоприятных клинических эффектов при использовании данной комбинации. Совместное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, в т. ч. с аванафилом противопоказано.

Особые указания

В процессе установления диагноза эректильной дисфункции для выяснения причин, лежащих в ее основе, прежде чем начать фармакологическое лечение, необходимо провести сбор анамнеза и физикальное обследование пациента.

Состояние сердечно-сосудистой системы

Перед назначением препарата Разатас врачи должны принять во внимание потенциальный риск развития кардиологических осложнений на фоне сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Аванафил обладает свойствами вазодилататора, обусловливая

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

небольшое и преходящее снижение АД, и, таким образом, потенцирует гипотензивный эффект нитратов. Пациенты, у которых имеется обструкция оттока крови из левого желудочка, например, при аортальном стенозе и идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, могут проявлять особую чувствительность к действию вазодилататоров, в том числе ингибиторов ФДЭ5.

Приапизм

Пациентам, у которых эрекция продолжается 4 ч и более (приапизм), следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае если своевременное лечение приапизма не проводится, могут развиться повреждение тканей полового члена и стойкая утрата потенции. Аванафил следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих анатомическую деформацию полового члена (угловое искривление, фиброз кавернозных тел или болезнь Пейрони), а также у пациентов с заболеваниями, которые могут предрасполагать к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкоз).

Нарушение зрения

Имеются сообщения о нарушениях зрения и случаях развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в связи с применением других ингибиторов ФДЭ5. В случае развития внезапного нарушения зрения пациенту следует рекомендовать немедленно прекратить прием препарата Разатас и проконсультироваться с врачом.

Влияние на свертывание крови

В исследованиях с человеческими тромбоцитами *in vitro* показано, что ингибиторы ФДЭ5 сами по себе не оказывают прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но в дозах, превышающих терапевтические дозы, потенцируют антиагрегантный эффект донатора оксида азота, натрия нитропруссида. У человека ингибиторы ФДЭ5, по-видимому, не оказывают влияния на время кровотечения ни при изолированном применении, ни в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Информация по безопасности применения аванафила у пациентов с нарушениями свертывания крови и язвой желудка в активной фазе отсутствует. В связи с этим, аванафил следует назначать таким пациентам лишь после тщательного сопоставления пользы и риска.

Ухудшение или внезапная потеря слуха

В случае развития внезапного ухудшения или потери слуха пациентам следует рекомендовать прекратить прием ингибиторов ФДЭ5, включая аванафил, и срочно обратиться за медицинской помощью. Эти состояния, которые могут сопровождаться звоном в ушах и головокружением, наблюдались во временной связи с приемом ингибиторов ФДЭ5. Нет возможности установить, находятся ли эти состояния в непосредственной связи с применением ингибиторов ФДЭ5 или с другими факторами.

Одновременное применение альфа-адреноблокаторов

Одновременное применение альфа-адреноблокаторов и аванафила у некоторых пациентов может сопровождаться развитием симптоматической гипотензии вследствие аддитивных вазодилатирующих эффектов этих препаратов. Следует принимать во внимание перечисленные ниже факторы:

- Перед началом лечения препаратом Разатас пациенты, получающие терапию альфа-адреноблокаторами, должны достичь стабильного состояния. У пациентов с признаками гемодинамической нестабильности на фоне терапии только альфа-адреноблокаторами имеется повышенный риск развития симптоматической гипотензии в случае одновременного приема аванафила.
- У пациентов, находящихся в стабильном состоянии на фоне проведения терапии альфа-адреноблокаторами, прием аванафила следует начинать в минимальной дозе 50 мг.
- У пациентов, уже получающих препарат Разатас в оптимально подобранной дозе, терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать в минимальной дозе. Ступенчатое повышение дозы альфа-адреноблокаторов может ассоциироваться с дополнительным снижением АД после приема аванафила.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

- На безопасность комбинированного применения аванафила и альфа-адреноблокаторов могут оказывать влияние и другие факторы, в частности, недостаточность внутрисосудистого объема жидкости и применение других антигипертензивных лекарственных препаратов.

Одновременное применение ингибиторов CYP3A4

Одновременное применение аванафила и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кетоконазол или ритонавир, противопоказано.

Одновременное применение других препаратов для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность применения комбинаций препарата Разатас с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучены. Пациентам следует рекомендовать избегать приема препарата Разатас в подобных комбинациях.

Одновременный прием этанола (алкоголя)

При употреблении этанола (алкоголя) в комбинации с аванафилом возможно повышение риска развития симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует обратить внимание пациентов на то, что одновременный прием аванафила и этанола (алкоголя) может сопровождаться повышенной вероятностью развития артериальной гипотензии, головокружения или обморочных состояний. Врачи должны дать пациентам рекомендации в отношении мероприятий при появлении постуральных гипотензивных симптомов.

Неизученные популяции

Применение аванафила не изучалось у пациентов с эректильной дисфункцией, обусловленной травмой спинного мозга или другими неврологическими расстройствами, и у пациентов с нарушениями функции почек или печени тяжелой степени.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Препарат Разатас оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

видами деятельности. Поскольку в клинических исследованиях аванафила сообщалось о возможности развития головокружения и нарушений зрения, прежде чем начать управлять транспортом или работать с механизмами, пациентам следует знать, как они реагируют на препарат Разатас.

Форма выпуска

Таблетки 50 мг, 200 мг

По 4 таблетки в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки 100 мг

По 2 таблетки в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 4 таблетки в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Санофи, Франция.

Производитель

Мицубиси Танабэ Фарма Фэктори Лтд., Япония.

Mitsubishi Tanabe Pharma Factory Ltd., Japan.

3-16-89 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, Japan.

Выпускающий контроль качества

Менарини - Фон Хейден ГмбХ, Германия.

Menarini - Von Heyden GmbH, Germany.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

108329

Leipziger Strasse 7-13, 01097 Dresden, Germany.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер по регистрации Поройкова М.В.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-005348-140219
СОГЛАСОВАНО

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2
ФГБУ НЦЭСМП

108329