

СИЛДЕНАФИЛ КАРДИО

Регистрационный номер: ЛП-004563

Торговое наименование: Силденафил Кардио

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: силденафила цитрат – 28,1 мг (в пересчете на силденафил – 20 мг)

вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая – 50,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 7,5 мг; повидон К-30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 4,5 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 58,4 мг; магия стеварт – 1,5 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 2,39988 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 1,09994 мг; тальк – 0,99995 мг; титана диоксид Е 171 – 0,49998 мг; краситель кармуазин (азорубин) – 0,00025 мг

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

эректильной дисфункции средство лечения - ФДЭ5-ингибитор.

Код АТХ: G04BE03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**Фармакодинамика**

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы-5 (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 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 3 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 3 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, получающих силденафил в дозе 80 мг 3 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 3 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 снижались 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 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фанворса-Мунселла 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности цветовосприятия (синего/зеленого цветов); через 2 часа 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 Амслера, способности различать цвета светофора, оцениваемых методом периметрии Хамфри, и преходящих нарушений зрительных функций, оцениваемых с помощью метода фотофостресса.

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 Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), реже определялись I (1; 0,4 %) или IV (9; 3 %) функциональные классы. Пациентов с фракцией выходящего левого желудочка менее 45 % или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2 в исследовании 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-й и 12-й неделях терапии. Средний терапевтический эффект последовательно наблюдался в результатах теста 6-минутной ходьбы во всех группах силденафила по сравнению с плацебо в популяции 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 м и 45 м, 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 и системного АД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения периферического сосудистого сопротивления. У пациентов, получавших силденафил, выявлял тенденцию к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций по поводу ЛГ. Доля пациентов, состояние которых ухудшилось, 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 силденафил повышает выживаемость пациентов с ЛГ.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с эппростенолом

Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением ЛГ на фоне внутривенного введения эппростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированным подбором дозы, начиная с дозы 20 мг, до 40 мг и затем 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с внутривенным введением эппростенола. 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-Мейера, у пациентов, получавших плацебо, риск развития ухудшения был в три раза выше (пропорция пациентов с ухудшением в группе плацебо составила 0,187 (0,12-0,26)), а в группе лечения силденафилом – 0,062 (0,02-0,10), доверительный интервал 95 %. 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 эппростенола 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 %).

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 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 одинаковым и соответствовал профилю побочных эффектов при применении силденафила.

Фармакокинетика**Всасывание**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 3 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 3 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 (T_{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 3 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).

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент CYP2C9 (вторичный 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 часов. У пациентов с легкой 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 3 раза в сутки). 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 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).

Пожилые пациенты

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 %.

Нарушение функции почек

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.

Нарушение функции печени

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 тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

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 использовались 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 3 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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Легочная гипертензия

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Веноэктазиозная 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами – стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризикуат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии. Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартеритной ишемической невралгии 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 мальабсорбции.

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

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

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

Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Лейорни) и заболевания, predisposing 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 выходящего тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая obstructivная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия.

Передняя неартеритная ишемическая невралгия зрительного нерва в анамнезе.

Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодонем) и α -адреноблокаторами.

Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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. Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат Силденафил Кардио во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата Силденафил Кардио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Рекомендуемая доза препарата Силденафил Кардио – 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6–8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 80 мг.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (5 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось (см. раздел «Противопоказания»).

Пожилые пациенты (≥ 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 эпростенола рассматривается в разделах «Фармакодинамика» и «Побочное действие».

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 Силденафил Кардио 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 Силденафил Кардио в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена.

Одновременное применение силденафила с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется. Однако в случае необходимости такого сочетания, дозу препарата Силденафил Кардио следует уменьшить до 20 мг 2 раза в сутки 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 Силденафил Кардио следует уменьшить до 20 мг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Инфекции и инвазии:

Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутонченный синусит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы:

Частые: неутонченная анемия.

Метаболизм и питание:

Частые: задержка жидкости (отеки).

Психические нарушения:

Частые: бессонница, тревога.

Со стороны центральной нервной системы:

Очень частые: головная боль.
Частые: тремор, парестезия, неуточненное ощущение жжения, гипостезия.
Частота неизвестна: мигрень.
Со стороны органа зрения:
Частые: кровоизлияние в сетчатку оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаленные глаз, покраснение глаз.
Редкие: снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:
Частые: вертиго.
Частота неизвестна: внезапная глухота.
Сосудистые нарушения:
Очень частые: гиперемия (покраснение кожи лица).
Частота неизвестна: снижение АД.

Со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения:
Частые: неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:
Очень частые: диарея, диспепсия.
Частые: неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны кожи и подкожных тканей:
Частые: алопеция, эритема, повышенное потоотделение в ночное время суток.
Частота неизвестна: кожная сыпь.
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:
Очень частые: боль в конечностях.

Частые: миалгия, боль в спине.
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:
Частые: гинекомастия, гемоспермия.

Частота неизвестна: приапизм, длительная эрекция.
Общие нарушения и реакции в месте введения:
Частые: лихорадка.

Общая частота прекращения лечения сildenдафилем в рекомендуемой дозе 20 мг 3 раза в сутки была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2,9 %).

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адьювантной терапии сildenдафилем как дополнения к внутривенному введению эпростенола. 134 пациента с ЛАГ получали сildenдафил в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза в сутки и эпростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпростенол. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе сildenдафил/эпростенол составляла 5,2 % по сравнению с 10,7 % в группе плацебо/эпростенол.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Гемодиализ неэффективен (сildenдафил активно связывается с белками плазмы крови).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Исследования взаимодействия сildenдафила 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 сildenдафила
Исследования in vitro

Метаболизм сildenдафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент CYP2C9 (вторичный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс сildenдафила, 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 в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} сildenдафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении «лежа» и «стоя» и хорошо переносился здоровыми добровольцами, сildenдафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью.

Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с сildenдафилем (100 мг однократно) приводило к увеличению C_{max} сildenдафила на 300 % (в 4 раза) и AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация сildenдафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против 5 нг/мл при назначении только сildenдафила, что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Одновременное применение препарата Сидендафил Кардио с ритонавиром противопоказано. Совместное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с сildenдафилем (100 мг однократно) приводит к увеличению C_{max} сildenдафила на 140 % и AUC на 210 %, соответственно. Сидендафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Наиболее мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать действие, сходное с действием ритонавира. При однократном приеме сildenдафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC сildenдафила на 182 % (см. раздел «Способ применения и дозы»). 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 сildenдафилем следует корректировать дозу инги-

биторов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывал влияния на AUC, C_{max} , $T_{C_{max}}$, константу скорости элиминации или $T_{1/2}$ сildenдафила и его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение концентрации сildenдафила (50 мг) в плазме крови здоровых добровольцев на 56 %.

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

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и β-адреноблокаторы

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

Индукторы изофермента CYP3A4

Клиренс сildenдафила увеличивался приблизительно в три раза при одновременном применении со слабыми индукторами изофермента CYP3A4, что соответствует эффекту бозентана на клиренс сildenдафила у здоровых добровольцев. Ожидается, что одновременное применение сildenдафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4 приведет к значительному снижению концентрации сildenдафила в плазме крови.

При одновременном применении сildenдафила (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 сildenдафила, как и при применении у здоровых добровольцев.

Одновременное применение сildenдафила и эпростенола приводит к снижению среднего давления в легочной артерии (см. раздел «Фармакодинамика»). Одновременное применение сildenдафила с илпростатом, для лечения легочной гипертензии не проводилось, поэтому терапию препаратом Сидендафил Кардио следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы сildenдафила.

При одновременном применении сildenдафила с амбризентаном наблюдалось небольшое повышение максимальной концентрации сildenдафила в плазме крови, которое не считается клинически значимым.

Одновременное применение сildenдафила с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

Одновременное применение сildenдафила с мощными индукторами CYP3A4 (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, препараты Зверобой продырявленного, рифампицин) может приводить к значительному снижению концентрации сildenдафила в плазме крови.

Грейпфрутовый сок, слабый ингибитор CYP3A4, может умеренно повышать плазменные концентрации сildenдафила.

Одновременное применение сildenдафила с никорандилом противопоказано, т.к. может привести к резкому снижению артериального давления.

Влияние сildenдафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

Сидендафил 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 сildenдафила (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 сildenдафила пациентам, получающим доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

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

При изучении взаимодействия сildenдафила (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 сildenдафила у здоровых добровольцев.

Признаков взаимодействия сildenдафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфаринном (40 мг), которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Сидендафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (АСК) в качестве антиагрегантного средства (15 мг/сут).

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

У здоровых добровольцев сildenдафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 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 сildenдафила в дозе 20 мг три раза в сутки отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению со здоровыми добровольцами, получающими сildenдафил 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).

Одновременный прием рибоцигута с ингибиторами ФДЭ5, включая силденафил, противопоказан, т.к. рибоцигут усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5.

Одновременный прием силденафила и неспецифических ингибиторов ФДЭ (теофиллина и дилтиазидамола) противопоказан.

Одновременный прием с аценокумаролом может привести к повышенному риску кровотечения.

Комбинация аторвастатина и силденафила для лечения легочной гипертензии имеет значимые терапевтические преимущества. Одновременный прием с аторвастатином уменьшает индуцированную гипоксией легочную гипертензию. Эффект на сосудистое ремоделирование и гипертрофию правого желудочка увеличивается при сочетании применении медикаментов, нежели при монотерапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!

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

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

Артериальная гипертензия

Препарат Силденафил Кардио оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзитному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего эффекта у пациентов с артериальной гипертонией (АД < 90/50 мм рт.ст. в состоянии покоя), гиповолемией, тяжелой обструкцией выходящего 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 Силденафил Кардио и α-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у чувствительных пациентов, препарат Силденафил Кардио следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, начинать принимать препарат Силденафил Кардио следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателя 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 Силденафил Кардио 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 гипертония 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 препарата Силденафил Кардио 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 неартеритной ишемической невротии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая Силденафил Кардио. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно прекратить прием препарата Силденафил Кардио и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, у которых ранее отмечались случаи передней неартеритной ишемической невротии 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 Силденафил Кардио 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 Силденафил Кардио. 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 Силденафил Кардио следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения препарата Силденафил Кардио у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Силденафил Кардио у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота новых кровотечений у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, была выше, чем у пациентов с первичной ЛАГ. У пациентов, получающих Силденафил Кардио в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше, чем у пациентов, не принимающих антагонист витамина К.

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 бозентамом

При применении препарата Силденафил Кардио на фоне начальной терапии бозентамом не отмечалось улучшения состояния пациентов (оценка с помощью теста 6-минутной ходьбы) по сравнению с применением монотерапии бозентамом. 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 Силденафил Кардио и бозентама был хуже, чем при применении монотерапии бозентамом, но лучше, чем у пациентов с первичной ЛАГ, получавших монотерапию бозентамом. Таким образом, врачу следует оценивать результат терапии при одновременном применении препарата Силденафил Кардио и бозентама у пациентов с первичной ЛАГ, опираясь на свой опыт терапии ЛАГ. Одновременное применение препарата Силденафил Кардио и бозентама у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, не рекомендуется.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ5

Эффективность и безопасность одновременного применения препарата Силденафил Кардио с другими ингибиторами ФДЭ5, в том числе с препаратом Виагра®, у пациентов с ЛАГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Силденафил Кардио незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Однако поскольку при приеме препарата Силденафил Кардио 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг
По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку.
По 30 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления или во флакон полимерный из полиэтилена низкого давления с крышкой из полиэтилена высокого давления.
Каждую банку, флакон, 1, 2, 3, 5, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

НАО «Северная звезда», Россия
188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ

НАО «Северная звезда», Россия
Юридический адрес предприятия-производителя:
111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 4/7
Адрес производителя и принятая претензия:
188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2
тел/факс: (812) 309-21-77.



Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

Заключение о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.

Сертификат GMP выдан Европейским агентством.