

Силденафил Кардио

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

Владелец регистрационного удостоверения

СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА (Россия)

Регистрационный номер

ЛП-(001040)-(РГ-RU)

Латинское название

Sildenafil Cardio

Действующее вещество

силденафил (sildenafil)

АТХ

C02KX Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии

Фармакологическая группа

Вазодилатирующее средство

Нозологическая классификация (МКБ-10)

I27.0 Первичная легочная гипертензия

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

Состав

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

1 таб.

силденафил (в форме цитрата)

20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), повидон К30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный), лактозы моногидрат (сахар молочный) - 58.4 мг, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, полисорбат-80 (твин-80), тальк, титана диоксид (E171), краситель кармуазин (азорубин) - 0.00025 мг.

10 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные. 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные. 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные. 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (5) - пачки картонные. 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (6) - пачки картонные. 10 шт. - упаковки контурные ячейковые (9) - пачки картонные. 30 шт. - упаковки контурные ячейковые (1) - пачки картонные. 30 шт. - упаковки контурные ячейковые (2) - пачки картонные. 30 шт.

- упаковки контурные ячейковые (3) - пачки картонные.30 шт. - банки полимерные (1) - пачки картонные.30 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Описание лекарственной формы

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

Фармакологические свойства

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

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

У пациентов с ЛГ, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут, снижение АД было менее выраженным: систолическое и диастолическое АД снижалось на 2 мм рт.ст.

При однократном приеме внутрь в дозах до 100 мг здоровыми добровольцами силденафил не оказывал существенного влияния на показатели ЭКГ. При применении препарата в дозе 80 мг 3 раза/сут у пациентов с ЛГ клинически значимые изменения ЭКГ не выявлялись.

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

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

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

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ

Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной ЛГ (63%), ЛГ, ассоциировавшейся с 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, 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-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 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 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 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 силденафил повышает выживаемость пациентов с ЛГ. Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с эпопростенолом. Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением ЛГ на фоне в/в введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированным подбором доз, начиная с дозы 20 мг, до 40 мг и затем 80 мг, 3 раза/сут) при комбинированной терапии с в/в введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 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 3 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, иницирование 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%).

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 одинаковый и соответствовал профилю побочных эффектов при применении

силденафила.

Всасывание

Силденафил быстро всасывается из ЖКТ после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 41% (от 25% до 63%). Стах силденафила в плазме крови достигается через 30-120 мин (в среднем - через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила 3 раза/сут в диапазоне доз от 20 мг до 40 мг AUC и Стах увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания силденафила снижается. При одновременном приеме с жирной пищей время достижения максимальной концентрации (Tmax) увеличивается на 60 мин, а Стах уменьшается в среднем на 29%, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

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

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: 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; его конечный T1/2 составляет около 4 ч. 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 3 раза/сут). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36%, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный T1/2 - 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, через кишечник (около 80% дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты 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%.

Почечная недостаточность

При легкой и умеренной степени почечной недостаточности (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 Стах на 88% по сравнению с показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и Стах N-деметильного метаболита выше на 200% и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

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 Стах (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 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 фармакокинетическую силу силденафила у пациентов с ЛАГ.

У пациентов с ЛАГ после приема силденафила в дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут его средние C_{ss} были на 20-50% выше, чем у здоровых добровольцев. C_{min} силденафила в плазме крови была в 2 раза

выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности силденафила после приема внутрь у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Показания

легочная гипертензия.

Противопоказания

повышенная чувствительность к силденафилу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; веноокклюзионная болезнь легких; совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме; совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром); совместное применение с гипотензивными средствами - стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат (т.к. это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии); потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невралгии 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). С осторожностью

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

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

По 20 мг 3 раза/сут с интервалом около 6-8 ч. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

У пациентов пожилого возраста (\geq 65 лет) коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут.

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 2 раза в сутки. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось.

У пациентов пожилого возраста (\geq 65 лет) коррекция дозы не требуется.

Применение силденафила у детей и подростков в возрасте до 18 лет не рекомендуется (недостаточно данных по эффективности и безопасности).

Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию

Сочетанное применение силденафила и эпопростенола рассматривается в разделах "Фармакологическое действие" 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/сут у пациентов, которые уже получают такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как эритромицин и саквинавир. При необходимости одновременного применения с более мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу препарата Силденафил Кардио следует уменьшить до 20 мг 1 раз/сут.

Побочные действия

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

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адъювантной терапии силденафилом как дополнения к внутривенному введению эпопростенола. 134 пациента с ЛАГ получали силденафил в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 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.

Нежелательные реакции распределены по системе классификации MedDRA по системам органов и частоте: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), редко (>1/1000, <1/100), очень редко (<1/1000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Системно-органный класс Частота Нежелательные реакции Инфекции и инвазии Частое воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит Со стороны крови и лимфатической системы Частое неуточненная анемия Со стороны обмена веществ Частое задержка жидкости (отеки) Психические нарушения Частое бессонница, тревога Со стороны нервной системы Частое тремор, парестезия, неуточненное ощущение жжения, гипестезия Частота неизвестна мигрень Со стороны органа зрения Частое кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз Редкое снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза Со стороны органа слуха и лабиринта Частое вертиго Частота неизвестна внезапная глухота Со стороны сосудов Очень часто гиперемия (покраснение кожи лица) Частота неизвестна снижение АД Со стороны дыхательной системы Частое неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа Со стороны ЖКТ Очень часто диарея, диспепсия Частое неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта. Со стороны кожи и подкожных тканей Частое алопеция, эритема, повышенное потоотделение в ночное время суток Частота неизвестна кожная сыпь Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани Очень часто боль в конечностях Частое миалгия, боль в спине Со стороны репродуктивной системы и молочных желез Частое гинекомастия, гемоспермия Частота неизвестна приапизм, длительная эрекция Общие нарушения Частое лихорадка

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 нарушения зрения) была увеличена.

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

Особые указания

Во избежание осложнений препарат следует 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, эпопростенолом). При совместном применении препарата Силденафил Кардио с бозентаном 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 гипотензия

Препарат Силденафил Кардио 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 $\leq 90/50$ 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 Силденафил Кардио и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у чувствительных пациентов, препарат Силденафил Кардио следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать препарат Силденафил Кардио следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателей гемодинамики у этих пациентов. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения препарата 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 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 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 неартериитной ишемической невропатии 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 гипертензия, ИБС, 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 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 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 двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Силденафил Кардио у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, была выше, чем у пациентов с первичной ЛАГ. У пациентов, получавших Силденафил Кардио в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше, чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К.

Приапизм

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

Одновременное применение с бозентаном

При применении препарата Силденафил Кардио 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 Силденафил Кардио 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 Силденафил Кардио и бозентана у пациентов с первичной ЛАГ, опираясь на свой опыт терапии ЛАГ. Одновременное применение препарата Силденафил Кардио 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 Силденафил Кардио с другими ингибиторами ФДЭ5, в т.ч. с препаратом Виагра®, у пациентов с ЛАГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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

таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 10, 20, 30, 50, 60 или 90 шт.

Производитель

СЕВЕРНАЯ ЗВЕЗДА (Россия)

Условия выпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Срок годности препарата Силденафил Кардио

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

Условия хранения препарата Силденафил Кардио

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.