Силденафил Кардио



Код АТХ:

- C02KX

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Силденафил

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг. По 10 или 30 табл. в контурной ячейковой упаковке. По 30 табл. в банке полимерной типа БП из ПЭНД с крышкой из ПЭВД или во флаконе полимерном из ПЭНД с крышкой из ПЭВД.

Каждую банку, флакон, 1, 2, 3, 5, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 табл. или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 табл. помещают в картонную пачку.

Состав:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 табл.
активное вещество:	
силденафила цитрат	28,1 мг
(в пересчете на силденафил — 20 мг)	
вспомогательные вещества	

ядро: МКЦ — 50 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) — 7,5 мг; повидон К30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) — 4,5 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) — 58,4 мг; магния стеарат — 1,5 мг	
оболочка пленочная: гипромеллоза — 2,39988 мг; полисорбат 80 (твин 80) — 1,09994 мг; тальк — 0,99995 мг; титана диоксид (Е171) — 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:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакологическое действие — антигипертензивное, ингибирующее ФДЭ-5.

Фармакодинамика

Силденафил — мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5. Поскольку ФДЭ-5, 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 ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов ФДЭ: ФДЭ-6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза, — в 10 раз; ФДЭ-1 — в 80 раз; ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7–ФДЭ-11 — более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической ФДЭ, 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 сАД и дАД в положении лежа составило в среднем 8,3 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 сАД и дАД в положении лежа в среднем на 9 и 8,4 мм рт.ст. соответственно. После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки у пациентов с системной артериальной гипертензией сАД и дАД снижалось в среднем на 9,4 и 9,1 мм рт.ст. соответственно.

У пациентов с ЛГ, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза в сутки, снижение АД было менее выраженным: сАД и дАД 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 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 сАД и дАД 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 Фарнсуорта-Манселла 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 ФДЭ-6, участвующей в процессе передачи света в сетчатой оболочке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, данные электроретинографии, ВГД 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, оцениваемой 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 ФВЛЖ <45% или фракцией укорочения размера левого желудочка <0,2 в исследование не включали, так же как и пациентов, для которых оказалась неэффективной терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20, 40 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 нед 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, 46 и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

Улучшение в результатах теста 6-минутной ходьбы отмечалось после 4 нед терапии. Данный эффект сохранялся на 8-й и 12-й нед 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 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, скорректированных по плацебо, составляет 49 и 45 м соответственно.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с получавшими плацебо. У пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг, снижение давления в легочной артерии с поправкой на эффект плацебо составило 2,7, 3 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 нед, в группах силденафила была выше (28, 36 и 42% пациентов, получавших силденафил в дозах 20, 40 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 по шкале 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, затем 40 и 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с в/в введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы через 16 нед после начала лечения. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30,1 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 (0,02–0,1), 95% ДИ). Период времени до клинического ухудшения определялся как время от рандомизации пациентов до появления первых признаков (летальный исход, трансплантация легкого, инициирование терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола из-за клинического ухудшения). У 23 пациентов из группы плацебо отмечали признаки клинического ухудшения (17,6%), в то время как в группе силденафила ухудшение отмечалось у 8 пациентов (6%).

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.

Фармакокинетика

Всасывание

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

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

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: 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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ - 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, через кишечник (около 80% дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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%.

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 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.

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 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 па фармакокинетику 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 к применению:

— легочная гипертензия.

Относится к болезням:

- Гипертензия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;

— веноокклюзионная болезнь легких;

— совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме;

— совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром);

— совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, 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 невропатии зрительного нерва;

— наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит);

— тяжелое нарушение функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе;

— тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.);

— непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной 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 >170/100 мм рт.ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия;

— передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе;

— совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и альфа-адреноблокаторами;

— совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата Силденафил Кардио - 20 мг 3 раза/сут с интервалом около 6-8 ч. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

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 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/сут. У **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** применение препарата не исследовалось.

У **пациентов пожилого возраста (≥65 лет)** коррекции 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.

Побочное действие:

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

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

Со стороны системы кроветворения: часто - неуточненная анемия.

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

Психические нарушения: часто - бессонница, тревога.

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

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

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто - вертиго; частота неизвестна - внезапная глухота.

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

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

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, диспепсия; часто - неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта.

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

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

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

Общие реакции: часто - лихорадка.

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 в/в введению эпопростенола. 134 пациента с ЛАГ получали силденафил в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут и эпопростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составляла 5.2% по сравнению с 10.7% в группе плацебо/эпопростенол.

Передозировка:

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

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

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 с грудным молоком. При необходимости применения препарата Силденафил Кардио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

В исследовании на здоровых мужчинах-добровольцах применение антагониста эндотелина бозентана, который является умеренным индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, в равновесном состоянии (125 мг 2 раза/сут) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза/сут) на 62.6% и 55.4%, соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении лежа и стоя и хорошо переносился здоровыми добровольцами, силденафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью. Применение ритонавира (500 мг 2 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза) и AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против 5 нг/мл при назначении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Одновременное применение препарата Силденафил-СЗ с ритонавиром противопоказано.

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

Наиболее мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать действие, сходное с действием ритонавира. При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC силденафила на 182%.

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

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

Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение концентраций силденафила (50 мг) в плазме крови здоровых добровольцев на 56%. Однократный прием антацидов (магния гидроксида и алюминия гидроксида) не оказывал влияния на биодоступность силденафила.

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и бета-адреноблокаторы

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

Индукторы изофермента CYP3A4

Клиренс силденафила увеличивается приблизительно в 3 раза при одновременном применении со слабыми индукторами изофермента CYP3A4, что соответствует эффекту бозентана на клиренс силденафила у здоровых добровольцев. Ожидается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4 приведет к значительному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

При одновременном применении силденафила (в дозе 20 мг 3 раза/сут) у взрослых пациентов с ЛАГ и бозентана в стабильной дозе (62.5-125 мг 2 раза/сут) отмечалось такое же снижение экспозиции силденафила, как и при применении у здоровых добровольцев.

Одновременное применение силденафила и эпопростенола приводит к снижению среднего давления в легочной артерии.

Одновременное применение силденафила с илопростом, для лечения легочной гипертензии не проводились, поэтому терапию препаратом Силденафил Кардио следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы силденафила.

При одновременном применении силденафила с амбризентаном наблюдалось небольшое повышение C_{max} силденафила в плазме крови, которое не считается клинически значимым.

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

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

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

Одновременное применение силденафила с никорандилом противопоказано, т.к. может привести к резкому снижению АД.

Влияние силденафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему NO/цГМФ и усиливает гипотензивное действие нитратов. Его совместное

применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

При одновременном назначении альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа составило 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт.ст., а в положении стоя - 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт.ст. соответственно. При назначении силденафила пациентам, получающим доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

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

При изучении взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа на 8 мм рт.ст. и 7 мм рт.ст., соответственно. Сходное снижение АД отмечалось при применении одного силденафила у здоровых добровольцев.

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

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (АСК) в качестве антиагрегантного средства (150 мг).

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

У здоровых добровольцев силденафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза/сут) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза/сут) на 49.8% и 42% соответственно.

При одновременном применении бозентана в начальной дозе 62.5-125 мг 2 раза/сут у взрослых пациентов с ЛАГ и силденафила в дозе 20 мг 3 раза/сут отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению с здоровыми добровольцами, получающими силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут.

Силденафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на 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 риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, включая силденафил, противопоказан, т.к. риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5.

Одновременный прием силденафила и неспецифических ингибиторов ФДЭ (теофиллина и дипиридамола) 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 увеличивает при сочетанном применении медикаментов, нежели при монотерапии.

Особые указания и меры предосторожности:

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 па 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 <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 нитропруссида 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.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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