

сутки отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению со здоровыми добровольцами, получающими силенадафил в дозе 80 мг три раза в сутки. Силенадафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на равновесную фармакокинетику ингибиторов протеазы ВИЧ сакинавира и ритонавира, которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Силенадафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этинилэстрадиола 30 мг и левонгрестрела 150 мг).

Одновременный прием риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, включая силенадафил, противопоказан, т.к. риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5.

Одновременный прием силенадафила и неспецифических ингибиторов ФДЭ (теофилина и дипридиамола) противопоказан.

Одновременный прием с ацеонуксумом может привести к повышенному риску кровотечения.

Комбинация аторвастатина и силенадафила 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 сочетанном применении медикаментов, нежели при монотерапии.

#### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность и безопасность применения препарата Силенадафил Кардио у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом Силенадафил Кардио следует рассмотреть возможность перехода на терапию, применяемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом) (см. раздел «Способ применения и дозы»). При совместном применении препарата Силенадафил Кардио с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.

Соотношение польза/риска препарата Силенадафил Кардио у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследование по применению препарата Силенадафил Кардио в лечении второй легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензии, не проводилось.

#### Артериальная гипотензия

Препарат Силенадафил Кардио оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявленияй вазодилатирующего эффекта у пациентов с артериальной гипертензией (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 встречающимися синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение препарата Силенадафил Кардио и α-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у чувствительных пациентов, препарат Силенадафил 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 Силенадафил 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 Силенадафил Кардио сообщалось о таких нежелательных явлениях, как сердечные/сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия), которые имели временную связь с применением силенадафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений.

Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после секундальной активности, и некоторые из них отмечались после приема препарата Силенадафил 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 Силенадафил Кардио. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно прекратить прием препарата Силенадафил 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 Силенадафил Кардио следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения польза-риска.



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 № GMP-0033-000078/15 выдано Министерством промышленности и торговли Российской Федерации, 2015.

Сертификат GMP № SZV-AU-6 выдан Европейским агентством, 2017

#### Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая Силенадафил 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 Силенадафил Кардио следует немедленно проконсультироваться с врачом.

#### Кровотечения

Силенадафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения препарата Силенадафил Кардио у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Силенадафил 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 Силенадафил Кардио в сочетании с агонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше, чем у пациентов, не принимавших 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 бозентаном

При применении препарата Силенадафил 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 Силенадафил 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 Силенадафил Кардио и бозентана у пациентов с первичной ЛАГ, опираясь на свой опыт терапии ЛАГ. Одновременное применение препарата Силенадафил Кардио и бозентана у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензией, не проводилось.

#### ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМЫ

Препарат Силенадафил Кардио незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Однако поскольку при приеме препарата Силенадафил Кардио возможны выраженное снижение АД, головокружение, развитие хроматопсии, затуманенное зрение 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 полимерного типа БП из полипиэтилена низкого давления с крышкой из полипиэтилена высокого давления или во флаконе из полипиэтилена низкого давления с крышкой из полипиэтилена высокого давления. Каждую банку, флакон, 1, 2, 3, 5, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 30 таблеток вместе 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 °C.

#### Хранить в недоступном для детей месте.

#### ХРАНЕНИЕ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

#### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

ЗАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1

Адрес производителя:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, здание цеха № 188,

тел/факс: (812) 309-21-77.

#### НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ОРГАНИЗАЦИИ, УПОЛНОМОЧЕННОЙ НА ПРИЯТИЕ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЯ

ЗАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский,

здание цеха № 188,

тел/факс: (812) 309-21-77.

#### МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

#### ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

## СИЛДЕНАФИЛ КАРДИО

Регистрационный номер: ЛП-004563

Торговое наименование: Силенадафил Кардио

Международное непатентованное наименование: силенадафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

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

вспомогательные вещества (ядро): цеплюзоза микрокристаллическая – 50,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 7,5 мг; повидон K-30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 4,5 мг, лактоза моногидрат (сахар молочный) – 58,4 мг; магния стеарат – 1,5 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 2,39998 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 1,09994 мг; тальк – 0,99995 мг; титана диоксид E 171 – 0,49998 мг; краситель кармазин (азорубин) – 0,00025 мг

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа:

вазодилатирующее средство.

Код ATХ: G04BE03

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Силенадафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмоносфат (ЦГМФ) – специфический фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). Поскольку ФДЭ5, ответственный за распад ЦГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силенадафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание ЦГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) прием силенадафила приводит к расширению сосудов легких, в меньшей степени, других сосудов.

Силенадафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6, участвующий в передаче светового сигнала в сетчатке глаза – в 10 раз; ФДЭ1 – в 80 раз. Активность силенадафила в отношении ФДЭ5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, ЦАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

Силенадафил вызывает небольшое и переходящее снижение артериального давления (АД), которое в большинстве случаев не сопровождается клиническими симптомами. После приема силенадафила 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 силенадафила 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 силенадафила 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, получавших силенадафил в дозе 80 мг 3 раза в сутки, снижение АД было менее выраженным: систолическое и диастолическое АД снижалось на

достигается через 30-120 мин (в среднем – через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема сildenafilа 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 sildenafilа в дозе 80 мг 3 раза в сутки его концентрация в плазме крови увеличивается налинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания sildenafilа 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 %).

#### Rаспределение

Объем распределения sildenafilа в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После приема внутрь sildenafilа в дозе 20 мг 3 раза в сутки максимальная концентрация sildenafilа в плазме крови в равновесном состоянии составляет около 113 нг/мл. Связь sildenafilа и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации sildenafilа. Через 90 мин после приема препарата в сперме здоровых добровольцев обнаружены менее 0,0002 % дозы sildenafilа (в среднем 188 нг).

#### Метabolизм

Sildenafil 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 sildenafilа. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой sildenafilа, а его активность в отношении ФДЭ *in vitro* составляет около 50 % активности sildenafilа. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40 % концентрации sildenafilа. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему превращению; конечный период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 часов. У пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) соотношение концентраций N-деметильного метаболита и sildenafilа выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72 % от свободного sildenafilа (20 мг 3 раза в сутки). Вклад метаболита в фармакологическую активность sildenafilа составляет 36 %, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

**Введение**  
Общий клиренс sildenafilа составляет 41 л/ч, а конечный период полувыведения – 3-5 ч. После приема внутрь sildenafilа 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 sildenafilа снижен, а концентрация свободного sildenafilа и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-45 лет). Поскольку связывание sildenafilа с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного sildenafilа 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 sildenafilа после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) клиренс sildenafilа 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 sildenafilа 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 sildenafilа у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

#### Популяционная фармакокинетика

При изучении фармакокинетики sildenafilа 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 sildenafilа у пациентов с ЛАГ.

У пациентов с ЛАГ после приема sildenafilа 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 sildenafilа в плазме крови ( $C_{min}$ ) была в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности sildenafilа после приема внутрь у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

##### Легочная гипертензия

##### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

#### Веноокклюзиональная 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 sildenafil, с гипотензивными средствами – стимуляторами гуанилаткиназы, такими как риоциагат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипертензии.

Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболева-

ния 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 (системическое 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).

#### СОСТОРОЖНОСТЬ

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

Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитиюpriапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз).

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт.ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающейся синдром множественной системной атрофии, проявляющейся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гипотонемии.

Передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе.

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

Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКРЫТИВАНИЯ

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 sildenafilа у беременных не проводились, применять препарат Сildenafil Кардио во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли sildenafil в грудное молоко. При необходимости применения препарата Сildenafil Кардио в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Доклинические исследования не показали отрицательного влияния sildenafilа на fertilitet.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Рекомендуемая доза препарата Сildenafil Кардио – 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 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**

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

**Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию**

Сочетанное применение sildenafilа и эпопростенола рассматривается в разделах «Фармакодинамика» и «Побочное действие».

Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения sildenafilа в сочетании с другими препаратами (бозентаном, илопростом), для лечения легочной артериальной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратором Сildenafil Кардио с указанными препаратами следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы sildenafilа. Тем не менее, нет данных о необходимости повышения дозы sildenafilа при одновременном применении с бозентаном.

Эффективность и безопасность применения препарата Сildenafil Кардио в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена.

Одновременное применение sildenafilа с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется. Однако в случае необходимости такого сочетания, дозу препарата Сildenafil 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 нефазонид, дозу препарата Сildenafil 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), очень редкие (< 1/1000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

#### Инфекции и инвазии:

Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы:

Частые: неуточненная анемия.

Метаболизм и питание:

Частые: задержка жидкости (отеки).

Психические нарушения:

Частые: бессонница, тревога.

Со стороны центральной нервной системы:

Очень частые: головная боль.

Частые: трепор, парестезия, неуточненное ощущение жжения, гипоэзезия.

Частота неизвестна: мигрень.

Со стороны органа зрения:

Частые: кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление 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, запоженность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень частые: диарея, диспепсия.

Частые: неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтэрит, гастроэзофагальная 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, гемостермия.

Частота неизвестна: приливы, длительная зрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Частые: лихорадка.

Общая частота прекращения лечения sildenafilом 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 sildenafilом как дополнения к внутривенному в