

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Варденафил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Варденафил Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Варденафил Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: варденафила гидрохлорида тригидрат.

Варденафил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5,926 мг варденафила гидрохлорида тригидрата, что эквивалентно 5,000 мг варденафила.

Варденафил Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 11,852 мг варденафила гидрохлорида тригидрата, что эквивалентно 10,000 мг варденафила.

Варденафил Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 23,705 мг варденафила гидрохлорида тригидрата, что эквивалентно 20,000 мг варденафила.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета. На поперечном разрезе – ядро почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Варденафил Канон показан взрослым мужчинам старше 18 лет для лечения эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта.

Варденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

В начале лечения рекомендуемая доза составляет 10 мг (приблизительно за 25-60 мин до

сексуального контакта). Однако было показано, что варденафил эффективен и при приеме за 4-5 часов до сексуальной активности. Максимальная частота приема препарата - 1 раз в сутки. В зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 20 мг или снижена до 5 мг в сутки. Максимальная рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Для обеспечения адекватной реакции на лечение необходима сексуальная стимуляция.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Рекомендуется с осторожностью увеличивать дозу варденафила до максимальной (20 мг) с учетом переносимости.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение режима дозирования не требуется у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени ($КК > 50-80$ мл/мин), средней степени тяжести ($КК > 30-50$ мл/мин) и тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) нарушения функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза составляет 5 мг в сутки. В дальнейшем, в зависимости от эффективности и переносимости лечения, доза может быть увеличена. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) максимальная рекомендованная доза 10 мг.

Препарат противопоказан к применению пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), (см. раздел 4.3).

Пациенты с сопутствующим приемом ингибиторов CYP3A4

Противопоказано совместное применение варденафила с ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол и интраконазол (в лекарственной форме для приема внутрь) у мужчин старше 75 лет (см. раздел 4.3).

При совместном применении с ингибиторами CYP3A4 эритромицином или кларитромицином доза варденафила не должна превышать 5 мг.

Противопоказано совместное применение с ингибиторами протеазы ВИЧ, такими, как индинавир и ритонавир, лекарственными средствами, содержащими кобицистат и их комбинациями (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

Дети

Применение варденафила не показано у детей до 18 лет.

Способ применения

Варденафил принимают внутрь независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;
- одновременное применение с риоцигуатом, стимулятором растворимой гуанилатциклазы;
- одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кетоконазол и итраконазол (в лекарственной форме для приема внутрь) у мужчин старше 75 лет; кларитромицин, индинавир и ритонавир и их комбинация; лекарственные препараты, содержащие кобицистат;
- сердечная недостаточность тяжелой степени (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- у пациентов с односторонней потерей зрения в анамнезе вследствие неартериитной передней ишемической оптической нейропатии, вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5;
- безопасность варденафила не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями:
 - тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
 - заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа;
 - артериальная гипотензия (систолическое давление в покое менее 90 мм рт. ст.);
 - недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев);
 - нестабильная стенокардия;
 - наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит.
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении варденафила у пациентов с анатомической деформацией полового члена: искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), со стенозом аорты или идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, с заболеваниями, предрасполагающими к приапизму: серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкомия); при гипокалиемии; у пациентов с врожденным синдромом удлинённого интервала QT; одновременно с антиаритмическими препаратами классов IA и III; одновременно с умеренными ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин и кларитромицин (может потребоваться коррекция дозы варденафила). У пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет) максимальная доза варденафила (20 мг) может хуже переноситься. Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни препарат следует назначать только после оценки соотношения польза-риск.

Препарат принимается внутрь. Варденафил можно принимать независимо от приема пищи. Для достижения эффективности лечения необходим достаточный уровень сексуальной стимуляции.

До назначения препарата необходимо провести сбор анамнеза заболевания и физикальный осмотр пациента с целью диагностики эректильной дисфункции и выявления ее потенциальных причин.

Прежде чем начинать лечение эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуальной активности. Варденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может сопровождаться незначительным и временным снижением АД. Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилататоров, включая ингибиторы ФДЭ-5.

На фоне приема варденафила регистрировались тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, в том числе внезапная смерть, тахикардия, инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, стенокардия и нарушения мозгового кровообращения (включая транзиторную ишемическую атаку и кровоизлияние в мозг). Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы эти осложнения, ранее уже имели факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, невозможно окончательно определить, связаны ли эти события непосредственно с этими факторами риска, с применением варденафила, с сексуальной активностью или с комбинацией этих или других факторов.

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции должны с осторожностью применяться у пациентов с анатомическими деформациями полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони) и у пациентов с заболеваниями, сопряженными с повышенным риском развития приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия).

Безопасность и эффективность совместного применения варденафила в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с варденафилом в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, или с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучались. В связи с этим использование таких комбинаций не рекомендуется.

Максимальная доза варденафила (20 мг) может хуже переноситься пожилыми пациентами (в возрасте ≥ 65 лет) (см. разделы 4.2 и 4.8).

Влияние на длительность интервала QT

При однократном применении варденафила в дозах 10 мг и 80 мг отмечалось увеличение длительности интервала QT в среднем на 8 мсек и 10 мсек соответственно. Однократная доза 10 мг варденафила при совместном применении с 400 мг гатифлоксацина, действующего вещества с сопоставимым влиянием на интервал QT, оказывала аддитивный эффект QT, равный 4 мсек, по сравнению с применением только лишь этого действующего вещества. Клиническая значимость этих изменений QT неизвестна.

Неизвестно, насколько важна эта тенденция для клинической практики и может ли она быть распространена на всех пациентов при любых обстоятельствах, поскольку многое будет зависеть от индивидуальных факторов риска и восприимчивости в каждом конкретном случае. В связи с этим, следует избегать назначения варденафила у пациентов с соответствующими факторами риска, например, гипокалиемией, врожденным удлинением интервала QT и у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или класса III (например, амиодарон, соталол).

Безопасность и эффективность варденафила в комбинации с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучалась, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Влияние на зрение

На фоне приема варденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 были зарегистрированы случаи нарушения зрения и неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН). Анализ данных наблюдений указывает на повышенный риск возникновения острой НПИНЗН у мужчин с эректильной дисфункцией после применения ингибиторов ФДЭ-5, таких как варденафил, тадалафил и силденафил. Поскольку это может быть

актуально для всех пациентов, принимающих варденафил, следует сообщать пациентам, что в случае появления внезапного дефекта зрения необходимо прекратить прием варденафила и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

Сочетанное применение с альфа-адреноблокаторами

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Сочетанное применение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей артериального давления на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно принимать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Не следует принимать варденафил в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и другими альфа-адреноблокаторами следует соблюдать временной интервал. Терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать с минимальной дозы. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокаторов пациентам, получающим препараты из группы ингибиторов ФДЭ-5, может вести к дальнейшему снижению артериального давления.

Сочетанное применение с ингибиторами CYP3A4

Следует избегать одновременного применения варденафила с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол и кетоконазол (в лекарственных формах для приема внутрь), поскольку при сочетанном применении с данными лекарственными препаратами достигаются очень высокие концентрации варденафила в плазме.

Предполагается, что совместное применение с грейпфрутами или грейпфрутовым соком увеличит концентрацию варденафила в плазме. Учитывая это, таких сочетаний следует избегать (см. раздел 4.5).

Одновременный прием с ингибиторами протеазы ВИЧ, такими как индинавир и ритонавир, и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат, и их комбинациями противопоказан.

Влияние на риск кровотечения

Поскольку варденафил не применялся у пациентов со склонностью к кровотечениям и у пациентов с обострением язвенной болезни, его применение в этих случаях возможно только после тщательной оценки соотношения польза-риск.

Варденафил не влияет на длительность кровотечения, также он не влияет на этот показатель при сочетанном применении с ацетилсалициловой кислотой.

Варденафил не усиливает агрегацию тромбоцитов, вызванную различными препаратами. В концентрации выше терапевтической варденафил вызывает незначительное усиление антиагрегантного действия нитропрусида натрия, который является донатором оксида азота. В исследованиях на крысах при сочетанном применении варденафила и гепарина не отмечено влияния на время кровотечения, однако применение данной комбинации у человека не изучалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику варденафила

СYP-ингибиторы

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P₄₅₀ (CYP), а именно, изоформы 3A4, а также с некоторым участием изоформ CYP3A5 и CYP2C. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила.

Циметидин (400 мг 2 раза в сутки): неспецифический ингибитор цитохрома P₄₅₀ не оказывает влияния на величину показателей площади под кривой «концентрация-время» (ППК) и C_{max} варденафила (20 мг) при их одновременном применении.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки): ингибитор CYP 3A4 вызывающий 4-кратное (300%) увеличение показателя ППК и 3-кратное (200%) увеличение C_{max} варденафила (5 мг).

Кетоконазол (200 мг): являясь мощным ингибитором CYP 3A4, кетоконазол вызывает 10-кратное увеличение (900%) ППК и 4-кратное увеличение (300%) C_{max} варденафила (5мг).

При сочетанном применении варденафила (10 мг) и ингибитора ВИЧ протеаз индинавира (800 мг 3 раза в сутки) отмечается 16-кратное (1500%) увеличение ППК и 7-кратное (600%) увеличение C_{max} варденафила. Через 24 часа после приема концентрация варденафила в плазме составляет приблизительно 4% от его C_{max}.

Ритонавир (600 мг 2 раза в сутки): в 13 раз повышает C_{max} варденафила (5 мг) и в 49 раз его суммарный суточный показатель ППК. Взаимодействие обусловлено тем, что ритонавир, являясь мощным ингибитором CYP3A4 и CYP2C9, блокирует печеночный метаболизм варденафила. Ритонавир значительно удлиняет T_{1/2} варденафила (до 25,7 часа).

При сочетанном применении варденафила с эритромицином, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром и ритонавиром и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат (потенциальные ингибиторы CYP3A4), можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме крови. Варденафил

противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кетоконазол (в дозе более 200 мг), итраконазол (в дозе более 200 мг), кларитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ, такие как индинавир и ритонавир и лекарственные препараты, содержащие кобицистат, и их комбинациями.

Грейпфрутовый сок, являясь слабым ингибитором метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника, может вызвать умеренное повышение уровня варденафила в плазме.

Однократный прием антацидов (магния гидроксид и/или алюминия гидроксид) не влияет на показатели ППК и $C_{\max}$ варденафила.

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с антагонистами H_2 -рецепторов ранитидином (150 мг 2 раза в сутки) и циметидином (400 мг 2 раза в сутки).

Влияние варденафила на фармакокинетику и фармакодинамику других лекарственных средств.

Нитраты, донаторы оксида азота

Прием варденафила (10 мг) за время от 24 ч до 1 часа до приема нитроглицерина (0,4 мг сублингвально) не вызывает усиления его антигипертензивного эффекта. В дозе 20 мг за 1-4 часа до применения нитратов (0,4 мг сублингвально) варденафил усиливает их антигипертензивное действие, но, если назначается за 24 часа, то усиления антигипертензивного действия не происходит.

Никорандил является активатором калиевых каналов и содержит в своем составе нитрогруппу. Наличие нитрогруппы в составе никорандила обуславливает высокую вероятность его взаимодействия с варденафилом.

Однако не имеется достаточной информации о потенциальных гипотензивных эффектах варденафила при одновременном применении с нитратами. В связи с этим данная комбинация противопоказана.

Альфа-адреноблокаторы

В связи с сосудорасширяющим действием альфа-адреноблокаторов и варденафила, совместный прием варденафила с альфа-адреноблокаторами может приводить у некоторых пациентов к симптоматической гипотензии.

Поскольку известно, что альфа-адреноблокаторы вызывают снижение АД, особенно ортостатическую гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-адреноблокаторов и варденафила при совместном применении тщательно изучался.

Сообщалось о артериальной гипотензии, в некоторых случаях симптоматической, у значительного числа испытуемых после одновременного приема варденафила, нормотензивными добровольцами при одновременном форсированном повышении до высоких доз альфа-адреноблокаторов тамсулозина или теразозина. У пациентов, получавших теразозин, артериальная гипотензия наблюдалась чаще при одновременном применении варденафила и теразозина, чем при раздельном применении этих двух препаратов с интервалом в 6 часов.

На основании результатов исследования взаимодействия, проведенных с варденафилом у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, на фоне стабильной терапии тамсулозином, теразозином или альфузозином отмечалось следующее:

при приеме варденафила в дозах 5, 10 и 20 мг на фоне постоянной терапии тамсулозином не наблюдали клинически значимого дополнительного снижения максимального артериального давления. При приеме варденафила 5 мг, одновременно с 0,4 мг тамсулозина у 2 из 21 пациента наблюдали систолическое давление в положении стоя <85 мм рт. ст. При приеме варденафила, через 6 часов после приема тамсулозина у 2 из 21 пациента наблюдали систолическое давление в положении стоя < 85 мм рт. ст.

При приеме варденафила 5 мг совместно с теразозином в дозах 5 мг или 10 мг у одного из 21 пациента наблюдалась симптомная ортостатическая гипотензия. При приеме варденафила в дозе 5 мг и теразозина с интервалом в 6 часов артериальная гипотензия не наблюдалась

Варденафил 5 мг или 10 мг применяли через 4 часа после приема алфузозина. Четырехчасовой интервал был выбран для того, чтобы добиться максимального потенциального взаимодействия. После приема варденафила через 4 часа после приема алфузозина, не было выявлено клинически значимого максимального дополнительного снижения артериального давления в течение 10 часов после приема варденафила. У двух пациентов после приема варденафила в дозе 5 и 10 мг произошло снижение систолического артериального давления в положении стоя по сравнению с исходным уровнем более чем на 30 мм рт. ст. Случаев снижения систолического артериального давления в положении стоя ниже 85 мм рт. ст. в этом исследовании выявлено не было. Два пациента сообщили о головокружении после приема варденафила в дозе 5 мг. Один пациент отметил головокружение после приема 10 мг варденафила и один пациент сообщил о головокружении после приема плацебо. Основываясь на результатах данного исследования, соблюдение интервала между приемом алфузозина и варденафила не требуется.

Случаев обмороков в этом исследовании и в более ранних исследованиях с применением алфузозина или теразозина не было.

Сочетанное применение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей артериального давления на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил следует назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. У пациентов, уже принимающих оптимальную дозу варденафила, лечение альфа-адреноблокаторами следует начинать с самых низких доз. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокатора может сопровождаться последующим снижением артериального давления у пациентов, принимающих ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5), в том числе варденафил.

Не следует принимать варденафил в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением алфузозина и тамсулозина, прием которого может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и другими альфа-адреноблокаторами следует соблюдать временной интервал. При одновременном применении теразозина и варденафила необходимо соблюдать 6-ти часовой интервал между приемами препаратов.

Риоцигуат

В исследованиях на животных был показан аддитивный эффект в отношении системного артериального давления в случае применения силденафила или варденафила в комбинации с риоцигуатом. Повышение дозы силденафила или варденафила приводило в некоторых случаях к большему, чем пропорциональному, снижению системного артериального давления.

В экспериментальном исследовании применение однократных доз риоцигуата пациентам с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), которым проводилось лечение силденафилом, приводило к аддитивному гемодинамическому эффекту. У пациентов с ЛАГ, которым проводилось лечение комбинацией силденафила и риоцигуата, частота отмены лечения была выше, преимущественно из-за гипотензии, чем у пациентов, которым проводилось лечение только силденафилом.

Одновременное применение варденафила и риоцигуата, стимулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), противопоказано (см. раздел 4.3).

Прочие препараты

По результатам исследований *in vitro*, нельзя исключать, что влияние варденафила на субстраты Р-гликопротеина более значимое, чем влияние дигоксина. Согласно опубликованной литературе, примером высокочувствительного субстрата Р-гликопротеина может служить дабигатран.

Одновременное применение дигоксина (0,375 мг) и варденафила (20 мг) через день в течение более 14 дней не сопровождается их взаимодействием.

Препарат Варденафил (10 мг и 20 мг) не влияет на длительность кровотечения, когда применяется в качестве монотерапии и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низкой дозе (2 таблетки по 81 мг).

Варденафил в дозе 20 мг не потенцирует гипотензивный эффект алкоголя (0,5 г/кг массы тела), фармакокинетика варденафила не нарушается.

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (препараты сульфонилмочевины и метформин), слабые ингибиторы СYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели ППК и $C_{\max}$ глибенкламида (в дозе 3,5 мг) при их совместном применении. Также показано, что фармакокинетика варденафила не изменяется при его одновременном применении с глибенкламидом.

Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (влияние на протромбиновое время и факторы свертывания II, VII, X) не отмечаются при совместном применении варденафила (20 мг) с варфарином (25 мг).

Не отмечено значимого фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия при одновременном применении варденафила 20 мг и нифедипина (30 или 60 мг). В сравнении с плацебо варденафил вызывает дополнительное снижение систолического и диастолического артериального давления (АД) в среднем на 5,9 мм рт. ст. и 5,2 мм рт. ст., соответственно.

Отсутствуют данные о совместном применении варденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин или дипиридамола.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат не показан к применению у женщин.

Беременность

Клинические исследования варденафила у беременных женщин не проводились.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии варденафила на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность. В клинических исследованиях при применении варденафила отмечались эпизоды головокружения и нарушения зрения.

Перед тем как управлять транспортными средствами и движущимися механизмами пациенты должны знать, как они реагируют на прием варденафила.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР), о которых сообщалось в связи с применением варденафила, приведены в таблице. В каждой группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. Частота определена как «очень часто ($\geq 1/10$)», «часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)», «нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)», «редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)», «очень редко ($< 1/10\ 000$)».

Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений и частоту которых оценить не удалось, обозначены как «частота неизвестна».

Во время постмаркетингового наблюдения были зарегистрированы следующие нежелательные реакции: кровоизлияния в головной мозг, транзиторная ишемическая атака, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия при одновременном применении с другими лекарственными препаратами этой группы.

Системно-органный класс	Очень часто $\geq 10\%$	Часто $\geq 1\%$ и $< 10\%$	Нечасто $\geq 0,1\%$ и $< 1\%$	Редко $\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$	Частота неизвестна
					По имеющимся данным частоту невозможно определить
Инфекционные и паразитарные заболевания				Конъюнктивит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергический отек и ангионевротический отек	Аллергические реакции	
Нарушения психики			Нарушения сна	Тревожность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Парестезии и дизестезии Сонливость	Синкопальные состояния (обморок)	Внутричерепное кровоизлияние

				Судороги	
				Амнезия	
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушения зрения Гиперемия конъюнктивы глазного яблока Нарушения цветового восприятия Боль в глазных яблоках и ощущение дискомфорта в глазах, Фотофобия	Повышение внутриглазного давления Повышенная слезоточивость	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва. Дефект поля зрения.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Звон в ушах Вертиго		Внезапная глухота
Нарушения со стороны сердца			Сердцебиение Тахикардия	Стенокардия Инфаркт миокарда Желудочковые тахикардии	Внезапная смерть
Нарушения со стороны сосудов		Вазодилатация (прилив крови к лицу)		Артериальная гипотензия Артериальная гипертензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Одышка Заложенность околоносовых пазух	Носовые кровотечения	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диспепсия	Тошнота, Боли в животе Сухость во рту, Диарея Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, Гастрит, Рвота		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение содержания гамма-глутамил-трансаминазы	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Эритема Кожная сыпь	Фотосенсибилизация	

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Боль в спине, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) Повышенный мышечный тонус и судороги Миалгия		
Со стороны почек и мочевыводящих путей					Гематурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Усиление эрекции	Приапизм	Кровотечения из полового члена. Гематоспермия
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Плохое самочувствие	Боль в груди	

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, ассоциированных по времени с приемом варденафила и сексуальной активностью, но не установлено, связано ли возникновение этого заболевания непосредственно с применением варденафила, сексуальной активностью, сопутствующими заболеваниями или комбинацией этих факторов.

Имеются редкие сообщения о случаях развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН), приводящей к нарушению зрения (включая стойкую утрату зрения), связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе варденафила у пациентов, многие из которых имеют сопутствующие факторы риска развития НПИНЗН, такие как анатомический дефект диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертония, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. Не установлено, связано ли развитие НПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ-5, с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, комбинацией этих факторов или другими причинами. В двух наблюдательных перекрестных исследований оценивался риск развития НПИНЗН при приеме препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5. Результаты свидетельствуют о приблизительно двукратном увеличении риска развития НПИНЗН. Однако причинно-следственная связь между применением ингибиторов ФДЭ-5 и НПИНЗН не подтверждена (см. раздел 4.4).

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны по времени с приемом ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и варденафила. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ-5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами.

Отмечены немногочисленные случаи внезапной глухоты или потери слуха при использовании препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5, в том числе и варденафила. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с применением варденафила, сопутствующими факторами риска потери слуха, комбинацией этих факторов или другими причинами.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В исследовании с участием здоровых добровольцев разовые дозы варденафила составили до 80 мг в день и многократные дозы до 40 мг, назначаемые один раз в день в течение 4 недель, переносились без возникновения серьезных неблагоприятных побочных реакций.

Симптомы

Применение варденафила в дозе 40 мг 2 раза в сутки отмечались выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную системы.

Лечение

В случаях передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку варденафил в высокой степени связывается с белками плазмы, и лишь

незначительное количество препарата выводится почками, эффективность гемодиализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средство лечения эректильной дисфункции. .

Код АТХ: G04BE09

Механизм действия

Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артериол. Во время сексуальной стимуляции из нервных окончаний пещеристых тел выделяется оксид азота (NO), активирующий фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания в пещеристых телах циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В результате происходит расслабление гладких мышц пещеристых тел, что способствует увеличению притока крови в половой член. Уровень цГМФ регулируется, с одной стороны, синтезом гуанилатциклазы, а с другой стороны, - расщеплением цГМФ путем гидролиза фосфодиэстеразами (ФДЭ). Самой известной ФДЭ является цГМФ специфическая фосфодиэстераза типа 5 (ФДЭ-5).

Блокируя ФДЭ-5, участвующую в расщеплении цГМФ, варденафил тем самым способствует усилению местного действия эндогенного оксида азота (NO) в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции. Повышение уровня цГМФ за счет ингибирования ФДЭ-5 приводит к расслаблению гладких мышц пещеристых тел и увеличению притока крови в них.

Этот эффект обуславливает способность препарата варденафил усиливать естественную реакцию на сексуальную стимуляцию.

Варденафил является мощным и высокоселективным ингибитором ФДЭ-5 (средняя ингибирующая концентрация по отношению к ФДЭ-5 – 0,7 нМ). Ингибирующая активность варденафила на ФДЭ-5 более выражена, чем на другие известные ФДЭ (в 15 раз больше, чем на ФДЭ-6, в 130 раз больше, чем на ФДЭ-1, в 300 раз больше, чем на ФДЭ-11 и в 1000 раз больше, чем на ФДЭ-2,3,4,7,8,9,10).

Прием варденафила в дозе 20 мг способен вызывать эрекцию (достаточную для проникновения) уже через 15 мин. Полный ответ достигается через 25 минут.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь варденафил быстро всасывается. При приеме натощак ранний пик максимальной концентрации ($C_{\max}$) может быть достигнут через 15 минут, однако в 90% случаев в среднем максимальная концентрация достигается через 60 мин (от 30 до 120 мин). Вследствие значительного эффекта первого прохождения абсолютная биодоступность составляет около 15%. В рекомендованном диапазоне доз (5-20 мг) величина показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время» (ППК) и $C_{\max}$ увеличиваются пропорционально величине дозы.

При приеме варденафила одновременно с пищей, содержащей большое количество жира (57%), скорость всасывания уменьшается с увеличением времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) до 60 мин, а $C_{\max}$ в среднем снижается на 20% без существенного изменения показателя ППК. При приеме с нормальной пищей, содержащей не более 30% жиров, фармакокинетические параметры варденафила ($C_{\max}$, $T_{\max}$, ППК) не изменяются. На основании этих данных варденафил можно применять независимо от приема пищи.

Распределение

Средний объем распределения варденафила в устойчивом состоянии фармакокинетических параметров составляет 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Варденафил и его основной метаболит (M1) хорошо связываются с белками плазмы крови (до 95%), причем это свойство является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

Спустя 90 минут после приема варденафила не более 0,00012% полученной дозы может определяться в сперме здоровых пациентов.

Биотрансформация

Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием системы цитохрома CYP3A4, а также CYP3A5 и изоформами CYP2C. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) варденафила составляет 4-5 часов, а основного метаболита M1 (образуемого путем дезэтилирования пиперазиновой части молекулы) - около 4 часов. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью M1 метаболита. Концентрация остальной части M1 метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у M1 сходен с таковым у варденафила; его способность ингибировать ФДЭ-5 *in vitro* составляет 28%, по сравнению с варденафилом,

что соответствует 7% эффективности препарата.

Элиминация

Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч, конечный $T_{1/2}$ - около 4-5 часов. После приема внутрь варденафил в виде метаболитов выводится преимущественно желудочно-кишечным трактом (91-95% дозы), в меньшей степени почками (2-6% дозы).

Пациенты пожилого возраста

У здоровых пожилых мужчин (старше 65 лет) по сравнению с молодыми мужчинами (18-45 лет) печеночный клиренс варденафила снижен. В среднем у пациентов пожилого возраста, принимающих варденафил, ППК увеличивается на 52%, а C_{max} - на 34%. Однако разницы в эффективности и безопасности препарата у пациентов пожилого и молодого возраста не отмечается.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) > 50-80 мл/мин) и умеренной (КК > 30-50 мл/мин) степенью нарушения функции почек фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых мужчин. При тяжелом нарушении функции почек (КК < 30 мл/мин) среднее значение показателя ППК повышается на 21%, а C_{max} снижается на 23%. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (ППК и C_{max}) не отмечается.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика варденафила не изучалась.

Нарушение функции печени

У пациентов с незначительным и умеренным нарушением функции печени клиренс варденафила снижается пропорционально степени нарушения. При легком нарушении функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей ППК и C_{max} в 1,2 раза (ППК на 17%, C_{max} на 22%), а при умеренном (класс В по классификации Чайлд-Пью) – на 160% и 130% соответственно, по сравнению со здоровыми субъектами.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

5.3 Данные доклинической безопасности

Не установлено токсического (включая репродуктивную токсичность), генотоксического и канцерогенного действия варденафила.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Кремния диоксид коллоидный

Кросповидон CL-F

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка:

Опадрай 20A230040 оранжевый

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Тальк

Титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 или 4 таблетки в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в пачку из картона. Дополнительно для дозировки 5 мг: 5 контурных ячейковых упаковок по 4 таблетки вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105,

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105,

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Варденафил Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>