

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**ВАРДЕНАФИЛ КАНОН**

**Регистрационный номер:** ЛП-№(008148)-(РГ-РУ)

**Торговое наименование:** Варденафил Канон

**Международное непатентованное наименование:** варденафил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит:

*Действующее вещество:* варденафила гидрохлорида тригидрат 5,926 мг, в пересчете на варденафил 5,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 0,700 мг; кро-сповидон CL-F 4,300 мг; магнея стеарат 0,700 мг; целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 78,374 мг.

*Пленочная оболочка:* Опадрай 20А230040 оранжевый 3,000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,0125 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,0125 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) 0,1980 мг; краситель железа оксид красный (Е172) 0,0165 мг; тальк 0,6000 мг; титана диоксид (Е171) 0,1605 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит:

*Действующее вещество:* варденафила гидрохлорида тригидрат 11,852 мг, в пересчете на варденафил 10,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 1,000 мг; кро-сповидон CL-F 6,200 мг; магнея стеарат 1,000 мг; целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 109,948 мг.

*Пленочная оболочка:* Опадрай 20А230040 оранжевый 4,000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,3500 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,3500 мг; краситель железа оксид желтый 0,2640 (Е172) мг; краситель железа оксид красный (Е172) 0,0220 мг; тальк 0,8000 мг; титана диоксид (Е171) 0,2140 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 20 мг содержит:

*Действующее вещество:* варденафила гидрохлорида тригидрат 23,705 мг, в пересчете на варденафил 20,000 мг.

*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 1,400 мг; кро-сповидон CL-F 8,800 мг; магнея стеарат 1,400 мг; целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 144,695 мг.

*Пленочная оболочка:* Опадрай 20А230040 оранжевый 6,000 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2,0250 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,0250 мг; краситель железа оксид желтый (Е172) 0,3960 мг; краситель железа оксид красный (Е172) 0,0330 мг; тальк 1,2000 мг; титана диоксид (Е171) 0,3210 мг.

**Описание**

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

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

**Код АТХ:** G04BE09

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артерий. 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 варденафила 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.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

После приема внутрь варденафил быстро всасывается. При приеме натощак ранний пик максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) 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 С<sub>max</sub> увеличиваются пропорционально величине дозы. При приеме варденафила одновременно с пищей, содержащей большое количество жира (57%), скорость всасывания уменьшается с увеличением времени достижения максимальной концентрации (Т<sub>max</sub>) до 60 мин, а С<sub>max</sub> в среднем снижается на 20% без существенного изменения показателя ППК. При приеме с нормальной пищей, содержащей не более 30% жиров, фармакокинетические параметры варденафила (С<sub>max</sub>, Т<sub>max</sub>, 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 (М1) 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.

*Метаболизм*

Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием системы цитохрома СУР3А4, а также СУР3А5 и СУР2С9 изоформами. Средний период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) варденафила составляет 4-5 часов, а основного метаболита М1 (образуемого путем дезэтилирования пиперазиновой части молекулы) - около 4 часов. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью М1 метаболита. Концентрация остальной части М1 метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у М1 сходен с таковым у варденафила; его способность ингибировать ФДЭ-5 *in vitro* составляет 28%, по сравнению с варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

*Выведение*

Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч, конечный Т<sub>1/2</sub> - 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 (старше 65 лет)*

У здоровых пожилых мужчин (старше 65 лет) по сравнению с молодыми мужчинами (до 45 лет) печеночный клиренс варденафила снижен. В среднем у пациентов пожилого возраста, принимающих варденафил, ППК увеличивается на 52%, а С<sub>max</sub> - на 34%. Однако различия 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 С<sub>max</sub> снижается на 23%. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (ППК и С<sub>max</sub>) 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 С<sub>max</sub> в 1,2 раза (ППК на 17%, С<sub>max</sub> 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.

**Показания к применению**

Эректильная дисфункция (неспособность достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта).

Варденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

**Противопоказания**

– гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;

– 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 СУР3А4, 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);

– у пациентов с односторонней потерей зрения в анамнезе вследствие неартеритной 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.

**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, лейкемия; при гипокалиемии; у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; одновременно с антиаритрическими препаратами классов IA и III; одновременно с умеренными ингибиторами СУР3А4, 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.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Препарат не показан к применению у женщин.

Отсутствуют данные о влиянии варденафила на фертильность.

**Способ применения и дозы**

*Режим дозирования*

Варденафил принимают внутрь независимо от приема пищи. 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.

*Применение препарата у особых клинических групп пациентов*

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

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

*Дети (до 18 лет)*

Применение варденафила не показано у пациентов этой возрастной категории.

*Нарушение 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 «Противопоказания»)

*Нарушение 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 сопутствующим приемом ингибиторов СУР3А4*

Противопоказано совместное применение варденафила с ингибиторами СУР3А4, такими как кетоконазол и итраконазол (в лекарственной форме для приема внутрь) у мужчин старше 75 лет (см. раздел «Противопоказания»). При совместном применении с ингибиторами СУР3А4 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 «Противопоказание», «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

**Побочное действие**

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 (≥1/10)», «часто (от ≥1/100 до <1/10)», «нечасто (от ≥1/1 000 до <1/100)», «редко (от ≥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.

Нежелательные реакции, обнаруженные у пациентов во всех клинических испытаниях по всему миру, включая те, которые считают связанными с препаратом у ≥0,1% пациентов или редкими и серьезными по их характеру.

Системно-органный класс	Очень часто ≥10%	Часто ≥1% и <10%	Нечасто ≥0,1% и <1%	Редко ≥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	Синкопальные состояния (обморок)	Внутричерепное кровоизлияние
Нарушения со стороны органа зрения			Нарушения зрения	Повышенное внутриглазного давления	Неартеритная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			Звон в ушах	Повышенная слезоточивость	Дефект поля зрения.
Нарушения со стороны сердца			Сердцебиение	Инфаркт миокарда	Внезапная смерть
Нарушения со стороны сосудов		Вазодилатация (прилив крови к лицу)	Тахикардия	Артериальная гипотензия	Артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Одышка	Носовые кровотечения	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Диспепсия	Тошнота, Боли в животе		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Сухость во рту,		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Диарея	Повышение содержания гамма-глутамилтрансферазы	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Повышенноактивная рефлюксная, Гастрит, Рвота	Повышение содержания гамма-глутамилтрансферазы	
Со стороны почек и мочевыводящих путей			Повышение активности «печеночных» трансаминаз	Повышение содержания гамма-глутамилтрансферазы	Гематурия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Эритема	Фотосенсибилизация	Кровотечения из полового члена.
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Кожная сыпь		Гематоспермия
			Боль в спине, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК)		
			Повышенный мышечный тонус и судороги		
			Миалгия		

*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 **неартеритной 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 «Особые указания»).

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.

## Передозировка

Симптомы

В исследованиях 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.

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.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

*Лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику варденафила СУР-ингибиторы*

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450 (СУР), а именно, изоформы 3А4, а также с некоторым участием изоформ СУР3А5 и СУР2С. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила.

Циметидин (400 мг 2 раза в сутки): неспецифической ингибитор цитохрома P450 не оказывает влияния на величину показателей ППК и C<sub>max</sub> варденафила (20 мг) при их одновременном применении.

Эритромицин (500 мг 3 раза в сутки): ингибитор СУР 3А4 вызывающий 4-кратное (300%) увеличение показателя ППК и 3-кратное (200%) увеличение C<sub>max</sub> варденафила (5 мг).

Кетоконазол (200 мг): являясь мощным ингибитором СУР 3А4, кетоконазол вызывает 10-кратное увеличение (900%) ППК и 4-кратное увеличение (300%) C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> варденафила. Через 24 часа после приема концентрация варденафила в плазме составляет приблизительно 4% от его C<sub>max</sub>.

Ритонавир (600 мг 2 раза в сутки): в 13 раз повышает C<sub>max</sub> варденафила (5 мг) и в 49 раз его суммарный суточный показатель ППК. Взаимодействие обусловлено тем, что ритонавир, являясь мощным ингибитором СУР3А4 и СУР2С9, блокирует печеночный метаболизм варденафила. Ритонавир значительно удлиняет T<sub>1/2</sub> варденафила (до 25,7 часа).

При сочетанном применении варденафила с эритромицином, кетоконазолом, итраконазолом, кларитромицином, индинавиром и ритонавиром и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат (потенциальные ингибиторы СУР3А4), можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме крови. Варденафил противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами СУР3А4, такими как эритромицин, кетоконазол (в дозе более 200 мг), итраконазол (в дозе более 200 мг), кларитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ, индинавир и ритонавир и лекарственные препараты, содержащие кобицистат, и их комбинациями.

Грейпфрутовый сок, являясь слабым ингибитором метаболизма СУР3А4 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 Стах варденафила.

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с антагонистами H2-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 варденафилем.

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 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 теразолина. У пациентов, получавших теразолин, артериальная гипотензия наблюдалась чаще при одновременном применении варденафила и теразолина, чем при раздельном применении этих двух препаратов с интервалом в 6 часов. На основании результатов исследования взаимодействия, проведенных с варденафилем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, на фоне стабильной терапии тамсулозином, теразолином 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 теразолином в дозах 5 мг или 10 мг у одного из 21 пациента наблюдалась симптомная ортостатическая гипотензия. При приеме варденафила в дозе 5 мг и теразолина 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 теразолина 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 варденафила. Не следует применять 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 теразолина 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. Повышенные дозы силденафила или варденафила приводило в некоторых случаях к большому, чем пропорциональному, снижению системного артериального давления.

В экспериментальном исследовании применение однократных доз риоцигуата пациентам с легкой артериальной гипертензией (ЛАГ), которым проводилось лечение силденафилем, 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 силденафилем.

Одновременное применение варденафила и риоцигуата, регулятора растворимой гуанилатциклазы (sGC), противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*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.

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

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (препараты сульфонилмочевины и метформин), слабые ингибиторы СУР3А4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели ППК и C<sub>max</sub> 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 дипиридамо.

## Особые указания

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, лейкопения), при гипокалиемии, у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; одновременно с антиаритмическими препаратами классов IA и III; одновременно с умеренными ингибиторами СУР3А4, 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 вазодилаторов, 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, лейкопения).

Безопасность и эффективность совместного применения варденафила в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, с варденафилем 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 «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

*Влияние на длительность интервала QT*

При применении варденафила в дозе 10 мг и 80 мг отмечалось удлинение интервала QT в среднем на 8 мсек и 10 мсек соответственно. В связи с этим, следует избегать назначения варденафила у пациентов с гипокалиемией, с врожденным удлинением интервала QT и у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса IA (хинидин, прокаинамид) или класса III (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 неартеритной передней ишемической нейропатии зрительного нерва. При наступлении внезапной потери зрения необходимо прекратить прием варденафила и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

В наблюдательном перекрестном исследовании оценивался риск развития НПИНЗН при приеме препарата класса ингибиторов ФДЭ-5 непосредственно перед развитием НПИНЗН (в течении 5 периодов полувыведения) по сравнению с предыдущим приемом ингибиторов ФДЭ-5. Результаты свидетельствуют о приблизительно двукратном повышении риска развития НПИНЗН при применении ингибиторов ФДЭ-5. В другом исследовании с аналогичным дизайном был получен сходный результат. Ни редкие сообщения в пострегистрационном периоде, ни результаты оценки связи между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и развитием НПИНЗН в наблюдательных исследованиях не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ-5 и развитием НПИНЗН.

*Сочетанное применение с альфа-адреноблокаторами*

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилем 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 СУР3А4*

Следует избегать одновременного применения варденафила с мощными ингибиторами СУР3А4, 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 больных 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.

## Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

## Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг.

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.

## Условия хранения

При температуре не выше 25°С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

## Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

## Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

## Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

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

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес:

**safety@canonpharma.ru**; www.canonpharma.ru.

## Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

www.canonpharma.ru