КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Виавардис 5 mg филмирани таблетки
Виавардис 10 mg филмирани таблетки
Виавардис 20 mg филмирани таблетки

Viavardis 5 mg film-coated tablets
Viavardis 10 mg film-coated tablets
Viavardis 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg варденафил */vardenafil/* (като варденафилов хидрохлорид трихидрат /*vardenafil hydrochloride trihydrate/)*.

10 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg варденафил /*vardenafil/* (като варденафилов хидрохлорид трихидрат /*vardenafil hydrochloride trihydrate/)*.

20 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg варденафил /*vardenafil/* (като варденафилов хидрохлорид трихидрат /*vardenafil hydrochloride trihydrate/)*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

5 mg филмирани таблетки:
Оранжево-кафяви, кръгли, леко двойно изпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с релефно обозначение 5 от едната страна, 5,5 mm в диаметър.

10 mg филмирани таблетки:
Оранжево-кафяви, продълговати, леко двойно изпъкнали, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и с релефно обозначение 10 от другата страна, размери: 10,5 mm x 5,5 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

20 mg филмирани таблетки:
Оранжево-кафяви, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове, с делителна черта от едната страна и с релефно обозначение 20 от другата страна, 10 mm в диаметър. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. Еректилната дисфункция е невъзможността да се постигне или поддържа ерекция на пениса, необходима за успешен полов акт.
За да бъде ефективен Виавардис е необходимо сексуално стимулиране.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни мъже
Препоръчваната доза е 10 mg, приета според нуждите приблизително 25 до 60 минути преди сексуална активност. Въз основа на ефикасността и поносимостта дозата може да се повиши до 20 mg или да се намали до 5 mg. Максималната препоръчвана доза е 20 mg. Препоръчваната максимална честота на приложение е един път дневно. Виавардис може да се приема с или без храна. Началото на действие може да бъде забавено, ако се приема с храна с високо съдържание на мазнини (вж. точка 5.2).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥65 години)
Не се изискват корекции на дозата при мъже в старческа възраст. Въпреки това едно увеличение на дозата до максимум 20 mg трябва да бъде внимателно обмислено в зависимост от индивидуалната поносимост (вж. точки 4.4 и 4.8).

Чернодробно увреждане
Начална доза от 5 mg трябва да се прилага при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A-B). Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата в последствие може да бъде повишена. Максималната препоръчвана доза при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) е 10 mg (вж. точки 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) е необходимо да се приложи начална доза от 5 mg. Въз основа на поносимостта и ефикасността дозата може да бъде повишена до 10 mg и 20 mg.

Педиатрична популация
Виавардис не е показана при лица под 18-годишна възраст. Няма подходящи показания за употреба на Виавардис при деца.

Употреба при пациенти, употребяващи други лекарствени продукти
Едновременна употреба на CYP3A4 инхибитори
Дозата на варденафил не трябва да превишава 5 mg, когато се използва в комбинация с CYP3A4 инхибитори, като еритромицин или кларитромицин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на варденафил с нитрати или лекарства, освобождаващи азотен оксид (като амил нитрит) под всякаква форма, е противопоказано (вж. точки 4.5 и 5.1).

Виавардис е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, вследствие на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (НАПИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с предшестваща експозиция на инхибитор на фосфодиестераза 5 (Phosphodiesterase-5, PDE5) (вж. точка 4.4).

Лекарствените продукти за лечение на еректилната дисфункция по правило не трябва да се използват при мъже, при които не се препоръчва сексуална активност (например пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения, като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност [New York Heart Association III или IV]).

Безопасността на варденафил не е проучвана при следните групи пациенти и следователно неговата употреба е противопоказана, докато не се получи допълнителна информация:
- тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C),
- краен стадий на бъбречно заболяване, което налага диализа,
- хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg),
- анамнестични данни за прекаран скоро инсулт или миокарден инфаркт (през последните 6 месеца),
- нестабилна стенокардия и известни вродени дегенеративни нарушения на ретината, като *retinitis pigmentosa.*

Едновременната употреба на варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори кетоконазол и итраконазол (перорална форма) е противопоказана при мъже над 75 години.

Едновременното използване на варденафил с HIV протеазни инхибитори като ритонавир и индинавир е противопоказано, тъй като те са много силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на PDE5 инхибитори, включително варденафил, с гуанилат-циклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да се започне лечение с лекарството е необходимо да се снеме анамнеза и да се извърши клиничен преглед, за да се диагностицира еректилната дисфункция и се определят потенциалните причини за заболяването.

Преди да се започне лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да вземат под внимание сърдечно-съдовия статус на техните пациенти, тъй като съществува риск от страна на сърцето, свързан със сексуалната активност (вж. точка 4.3). Варденафил притежава съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1). Пациенти с левокамерна обструкция на кръвния ток, напр. аортна стеноза и идиопатична хипертрофична субаортна стеноза, могат да са чувствителни към действието на вазодилататори, включително фосфодиестеразни инхибитори тип 5.

Съобщават се сериозни сърдечносъдови събития, включително внезапна смърт, тахикардия, инфаркт на миокарда, вентрикуларна тахиаритмия, стенокардия и цереброваскуларни нарушения (включително преходна исхемична атака и мозъчен кръвоизлив) във времева връзка с варденафил. Повечето пациенти, за които са докладвани тези събития, са имали предшестващи сърдечносъдови рискови фактори. Не е възможно, обаче, да бъде окончателно установено, дали тези събития са пряко свързани с някакви рискови фактори, с варденафил, със сексуалната активност или с комбинация от тези или други фактори.

Лекарствените продукти за лечение на еректилна дисфункция трябва да се използват внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie), или при пациенти, които имат състояния, предразполагащи към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинациите от Виавардис филмирани таблетки или с други за лечения на еректилна дисфункция не са проучвани. Поради тази причина не се препоръчва използването на такива комбинации.

Поносимостта към максималната доза от 20 mg може да бъде по-ниска при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. точки 4.2 и 4.8).

Едновременна употреба на алфа-блокери

Едновременното използване на алфа-блокери и варденафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти, вследствие на вазодилататорните ефекти на двете лекарства. Едновременно лечение с варденафил трябва да започне само, ако пациентът е със стабилизирано лечение с алфа-блокер. При тези пациенти, които са стабилни с лечение с алфа-блокер, варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза от 5 mg филмирани таблетки. Варденафил може да се приема по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо разделяне на дозите във времето, когато варденафил се прилага едновременно (вж. точка 4.5). При тези пациенти, които вече вземат оптималната доза варденафил, лечението с алфа-блокери трябва да започне с най-ниска доза. Постепенното повишаване на дозата алфа-блокер може да бъде свързано с по-нататъшно понижаване на кръвното налягане при пациенти, приемащи варденафил.

Едновременна употреба на CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална форма) трябва да се избягва, тъй като се получават много високи плазмени концентрации на варденафил, ако лекарствените продукти се комбинират (вж. точки 4.5 и 4.3).

Може да бъде необходима корекция на дозата на варденафил, ако едновременно се прилага с умерени CYP3A4 инхибитори, като еритромицин и кларитромицин (вж. точки 4.5 и 4.2).

Едновременният прием на грейпфрут или сок от грейпфрут се очаква да повиши плазмените концентрации на варденафил. Комбинацията трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Влияние върху QTc интервала

Доказано е, че еднократната перорална доза от 10 mg и 80 mg варденафил удължава QTc интервала съответно със средно 8 и 10 msec (вж. точка 5.1). Също така еднократни дози от 10 mg варденафил, приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – активно вещество с подобен QT ефект – показват допълнителен QTc ефект от 4 msec, в сравнение с всяко от тези активни вещества поотделно. Клиничното значение на тези QT промени не е известно (вж. точка 5.1).

Клиничното значение на този факт не е известно и не може да се отнесе за всички пациенти, при всички обстоятелства, тъй като зависи от индивидуалните рискови фактори и възприемчивоста в даден момент и при всеки отделен пациент. Лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително варденафил, е най-добре да се избягват при пациенти с рискови фактори, например хипокалиемия; вродено удължаване на QT интервала; едновременно приложение на антиаритмични лекарствени продукти клас 1A (напр. хинидин, прокаинамид), или клас III (напр. амиодарон, соталол).

Тежки кожни нежелани реакции
Във връзка с лечението с варденафил са съобщавани синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8).
Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тези реакции, приложението на

варденафил трябва незабавно да се спре и никога не трябва да се започва отново при дадения пациент.

Влияние върху зрението
Нарушения на зрението, включително централна серозна хориоретинопатия (CSCR), и случаи на не-артериитна исхемична оптична невропатия (НАПИОН) са докладвани във връзка с приема на варденафил и други PDE5 инхибитори. Анализи на данните от наблюдението показват повишен риск от остра НАПИОН при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на PDE5 инхибитори като варденафил, тадалафил и силденафил (вж.точка 4.8). Тъй като това може да е от значение за всички пациенти, експонирани на варденафил, пациентът трябва да се посъветва в случай на внезапно нарушение на зрението, да спре да взема Виавардис и веднага да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Влияние върху кървенето
In vitro проучванията с човешки тромбоцити показват, че варденафил не притежава антиагрегационен ефект, но при високи концентрации (многократно превишаващи терапевтичните), варденафил потенцира антиагрегационния ефект на натриевия нитропрусид, донор на азотен окис. При хора варденафил не влияе върху времето на кървене, самостоятелно или в комбинация с ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). Няма налична информация за безопасността след приложение на варденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно варденафил трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на отношението полза/риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху варденафил

In vitro проучвания
Варденафил се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на изоформите CYP3A5 и CYP2C. Следователно инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на варденафил.

In vivo проучвания
Едновременното приложение на HIV протеазният инхибитор индинавир (800 mg три пъти дневно), мощен CYP3A4 инхибитор, с варденафил (10 mg филмирани таблетки), е довело до 16-кратно повишаване на AUC на варденафил и 7-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. На 24-тия час плазмените нива на варденафил са понижени приблизително 4% от максималното плазмено ниво на варденафил (C_{max}).

Едновременното приложение на варденафил с ритонавир (600 mg два пъти дневно) води до 13-кратно повишаване на C_{max} на варденафил и 49-кратно повишаване на AUC0-24 на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил 5 mg. Взаимодействието е последствие на блокирането на чернодробния метаболизъм на варденафил от ритонавир, високоактивен CYP3A4 инхибитор, който също инхибира CYP2C9. Ритонавир значително удължава времето на полуживот на варденафил до 25,7 часа (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на кетоконазол (200 mg), мощен CYP3A4 инхибитор, с варденафил (5 mg) е довело до 10-кратно повишаване на AUC на варденафил и 4-кратно повишаване на C_{max} на варденафил (вж. точка 4.4).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са проведени, при едновременното използване на мощни CYP3A4 инхибитори (като итраконазол) може да се очаква получаване на плазмени нива на варденафил, сравними с тези, получени с кетоконазол. Едновременната употреба на варденафил с мощни CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и кетоконазол (перорална употреба), трябва да се избягва (вж. точки 4.3 и 4.4). При възрастни

мъже над 75-годишна възраст едновременното използване на варденафил с итраконазол или кетоконазол е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на еритромицин (500 mg три пъти дневно), мощен CYP3A4 инхибитор с варденафил (5 mg), е довело до 4-кратно повишаване на AUC на варденафил и 3-кратно повишаване в C_{max} на варденафил. Въпреки че не е провеждано конкретно проучване за взаимодействия, при едновременно приложение на кларитромицин може да се очаква подобно влияние върху AUC и C_{max} на варденафил. Когато се използва в комбинация с умерен CYP3A4 инхибитор, като еритромицин или кларитромицин, може да е необходимо дозата на варденафил да се коригира (вж. точки 4.2 и 4.4). Циметидин (400 mg два пъти дневно), неспецифичен цитохром P450 инхибитор, няма влияние върху AUC и Cmax на варденафил, когато се прилага едновременно с варденафил (20 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут, като слаб инхибитор на метаболизма на CYP3A4 в чревната стена, може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на варденафил (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на варденафил (20 mg) не се повлиява от едновременното приложение с H2-антагониста ранитидин (150 mg два пъти дневно), дигоксин, варфарин, глибенкламид, алкохол (средно максимално алкохолно съдържание в кръвта от 73 mg/dl) или еднократни дози от антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

Въпреки че специфични проучвания върху взаимодействието не са били проведени за всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ показва липса на повлияване на фармакокинетиката на варденафил от следните лекарства, приети едновременно: ацетилсалицилова киселина, ACE-инхибитори, бета-блокери, слаби CYP3A4 инхибитори, диуретици и лекарствени продукти за лечение на диабет (сулфанилурейни лекарства и метформин).

Влияние на варденафил върху другите лекарствени продукти

Няма данни за взаимодействието на варденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамол.

In vivo проучвания
В проучване на 18 здрави доброволци мъже не е наблюдавано потенциране на понижаващия ефект върху кръвното налягане на сублингвално приложен нитроглицерин (0,4 mg), когато варденафил (10 mg) е приложен на различни интервали от време (от 1 час до 24 часа), преди да се приеме дозата нитроглицерин. Варденафил 20 mg филмирани таблетки потенцира хипотензивния ефект на сублингвалния нитроглицерин (0,4 mg), взет 1 или 4 часа след приложението на варденафил при здрави лица на средна възраст. Не е наблюдаван ефект върху кръвното налягане, когато нитроглицерин е приет 24 часа след приложението на еднократна доза варденафил 20 mg филмирани таблетки. Няма информация за възможно потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите от варденафил при пациенти и следователно едновременното използване е противопоказано (вж. точка 4.3).

Никорандил е хибрид между активатор на калиевия канал и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие с варденафил.

Тъй като монотерапията с алфа-блокер може да причини изразено понижаване на кръвното налягане, специално ортостатична хипотония и синкоп, проведени са проучвания върху взаимодействието с варденафил. В две проучвания на взаимодействието със здрави нормотензивни доброволци след форсирана титрация с алфа-блокери тамсулозин или теразозин, с високи дози е докладвана хипотония (в някои случаи симптоматична) в значителен брой лица след едновременно приложение на варденафил. Сред лицата, лекувани с теразоцин, е наблюдавана по-често хипотония, когато варденафил и теразозин са прилагани едновременно, в сравнение със случаите, когато дозирането е разделено от 6-часов интервал от време.

Въз основа на резултатите от проучвания на взаимодействието, проведени с варденафил при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) на стабилна терапия с тамсулозин, теразозин или алфузозин:

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5, 10 или 20 mg при стабилна терапия с тамсулозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане, въпреки че 3/21 лекувани с тамсулозин пациенти са с преходно систолично налягане в изправено положение по-ниско от 85 mmHg.

- Когато варденафил 5 mg (филмирани таблетки) е прилаган едновременно с теразоцин 5 или 10 mg, един от 21 пациенти е със симптоматична ортостатична хипотенсия. Хипотония не е наблюдавана, когато варденафил 5 mg и теразоцин са прилагани с интервал от 6 часа между отделните дози.

- Когато варденафил (филмирани таблетки) е прилаган в дози 5 или 10 mg при стабилна терапия с алфузозин, няма симптоматично понижаване на кръвното налягане в сравнение с плацебо.

Следователно едновременното лечение трябва да започне само ако пациентът е стабилизиран с лечението с алфа-блокер. При тези пациенти, които са стабилизирани с лечение с алфа-блокери варденафил трябва да започне с най-ниската препоръчвана начална доза 5 mg. Виавардис може да се прилага по всяко време с тамсулозин или алфузозин. С другите алфа-блокери е необходимо да има интервал от време между отделните дози, когато варденафил се предписва едновременно (вж. точка 4.4).

Няма значителни взаимодействия, когато варфарин (25 mg), който се метоболизира чрез CYP2C9, или дигоксин (0,375 mg) е приложен едновременно с варденафил (20 mg филмирани таблетки). Относителната бионаличност на глибенкламид (3,5 mg) не се повлиява, когато едновременно е приложен варденафил (20 mg). В специфично проучване при пациенти с хипертония, където варденафил (20 mg) е приложен едновременно с нифедипин със забавено освобождаване (30 mg или 60 mg), е установено допълнително редуциране на систоличното налягане в покой с 6 mmHg и диастоличното кръвно налягане в покой с 5 mmHg, придружено от повишаване на сърдечната честота с 4 удара/мин.

Когато варденафил (20 mg филмирани таблетки) и алкохол (средно максимално алкохолно съдържание от 73 mg/dl) се приемат заедно, варденафил не потенцира ефектите на алкохола върху кръвното налягане и сърдечната честота, и фармакокинетиката на варденафил не се променя.

Варденафил (10 mg) не потенцира удължаване на времето на кървене, причинено от ацетилсалициловата киселина (2 x 81 mg).

Риоцигуат
Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато PDE5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на PDE5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с PDE5 инхибитори, включително варденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Виавардис не е показана за употреба от жени. Няма проучвания за приложение на варденафил при бременни жени. Няма налични данни относно фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Тъй като при клиничните проучвания с варденафил са наблюдавани световъртеж и нарушения в зрението, пациентите трябва да са сигурни как реагират на Виавардис, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Нежеланите реакции, съобщени в клинични изпитвания с Варденафил филмирани таблетки обикновено са били преходни и леки до умерени по своята същност. Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция, която се е появила при ≥ 10% от пациентите, е главоболие.

Табличен списък на нежеланите реакции
Нежеланите реакции са изброени по честота по MedDRA: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Докладвани са следните нежелани реакции:

Системо-Органен Клас	**Много чести**	**Чести**	**Нечести**	**Редки**	**С неизвестна честота**
Инфекции и инфестации				Конюнктивит	
Нарушения на имунната система			Алергичен оток и ангионевротичен оток	Алергична реакция	
Психични нарушения			Нарушение на съня	Безпокойство	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост Парестезия и дизестезия	Синкоп Припадък Амнезия Преходна исхемична атака	Мозъчен кръвоизлив
Нарушения на очите			Зрително смущение Хиперемия на очите Нарушено възприемане на цветовете Болка и дискомфорт в очите Фотофобия	Повишено вътреочно налягане Повишена лакримация	Не-артериитна предна исхемична оптична невропатия Зрителни нарушения Централна серозна хориоретинопатия (CSCR) (вж. точка 4.4)

Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Световъртеж		Внезапна глухота
Сърдечни нарушения			Сърцебиене Тахикардия	Миокарден инфаркт Камерни тахиаритмии Стенокардия	Внезапна смърт
Съдови нарушения		Зачервяване		Хипертония Хипотония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Задух Конгестия на синусите	Кръвотечение от носа	
Стомашно-чревни нарушения		Диспепсия	Гастро-езофагеална рефлуксна болест Гастрит Стомашно-чревни и коремни болки Диария Повръщане Гадене Сухота в устата		
Хепатобилиарни нарушения			Повишение на транс-аминазите	Повишение на гама-глутамил трансферазата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Еритема Обрив	Реакция на фоточувстви-телност	Синдром на Stevens-Johnson (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Болка в гърба Повишена серумна креатин-фосфокиназа Миалгия Повишен мускулен тонус и схващания		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Засилена ерекция	Приапизъм	Хеморагия в пениса Хемоспермия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Неразположение	Болки в гърдите	

Описание на избрани нежелани реакции
Хеморагия в пениса, хемоспермия и хематурия са съобщавани в клинични проучвания и като спонтанно получени данни от постмаркетинговия период при употребата на всички PDE5 инхибитори, включително варденафил.

При доза от 20 mg варденафил филмирани таблетки пациентите в старческа възраст (≥65 годишна възраст) имат по-висока честота на главоболие (16,2% спрямо 11,8%) и замайване (3,7% спрямо 0,7%) в сравнение с по-младите пациенти (<65 годишна възраст). Най-общо честотата на нежеланите реакции (особено „замайване") е леко повишена при пациенти с анамнеза за хипертония.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучване на еднократно дозиране при доброволци, дози до и включително 80 mg варденафил (филмирани таблетки) дневно са понесени добре, без сериозни нежелани реакции.

Когато варденафил е бил приложен в по-високи дози и по-често от препоръчаната честота (40 mg филмирани таблетки два пъти дневно) са съобщени случаи на силна болка в гърба. Това не е свързано с мускулна или неврологична токсичност.

В случаи на предозиране, ако е необходимо, трябва да се приложат стандартни поддържащи мерки. Бъбречната диализа не се очаква да увеличи клиренса, тъй като варденафил е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се елиминира значително в урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарства, използвани при еректилна дисфункция, ATC code: G04BE09

Варденафил е перорална терапия за подобряване на еректилната функция при мъже с еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. със сексуално стимулиране, варденафил възстановява увредената еректилна функция чрез повишаване на кръвния ток към пениса.

Ерекцията на пениса е хемодинамичен процес. По време на сексуално стимулиране се освобождава азотен оксид. Той активира ензима гуанилат циклаза, водеща до повишаване нивото на цикличния гуанозин монофосфат (cyclic Guanosine monophosphate, cGMP) в корпус кавернозум. Това води до отпускане на гладката мускулатура, като позволява повишаване на притока на кръв към пениса. Нивото на cGMP се регулира от скоростта на синтез чрез

гуанилатциклаза и чрез скоростта на разграждане, посредством cGMP хидролизиращи фосфодиестерази (Phosphodiesterases, PDEs).

Варденафил е мощен и селективен инхибитор на cGMP специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5), най-важната фосфодиестераза в човешкия корпус кавернозум. Варденафил засилва ефекта на ендогенния азотен оксид в корпус кавернозум, като инхибира PDE5. Когато се отдели азотен оксид в отговор на сексуална стимулация, инхибирането на PDE5 от варденафил води до повишени нива на cGMP в корпус кавернозум. Следователно, за да се проявят полезните терапевтични ефекти на варденафил е необходимо сексуално стимулиране.

Проучвания *in vitro* са показали, че варденафил притежава многократно по-силно действие върху PDE5 в сравнение с други фосфодиестерази (>15-кратно спрямо PDE6, >130-кратно спрямо PDE1, >300-кратно спрямо PDE11 и >1000-кратно спрямо PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 и PDE10).

При проведено изследване с плетизмография на пениса (RigiScan) при някои мъже под действието на 20 mg варденафил се наблюдава ерекция, достатъчна за проникване (60% ригидност според RigiScan) 15 минути след приема му. Повлияването на тези лица от варденафил е статистически значимо в сравнение с резултатите при плацебо 25 минути след прием.

Варденафил причинява умерено и преходно понижаване на кръвното налягане, което в повечето случаи не се проявява клинично. Средната стойност на максимално понижаване на систоличното артериално налягане в покой след прием на 20 или 40 mg варденафил е съответно 6,9 mm Hg при 20 mg и 4,3 mm Hg при 40 mg, в сравнение с плацебо. Тези ефекти са в съответствие с вазодилататорния ефект на PDE5-инхибиторите и вероятно се дължат на повишени нива на cGMP в съдовите гладкомускулни клетки. Еднократната или многократна перорални дози на варденафил до 40 mg не водят до клинично значими промени в електрокардиограмата на здрави мъже доброволци.

Двойно-сляпо, кръстосано, рандомизирано проучване с еднократна доза при 59 здрави мъже сравнява влиянието върху QT интервала на варденафил (10 mg и 80 mg), силденафил (50 mg и 400 mg) и плацебо. Моксифлоксацин (400 mg) е включен като активен вътрешен контрол. Ефектите върху QT интервала са измервани 1 час след приложение на дозата (средно tmax за варденафил). Основната задача на това проучване е да се изключи по-голям от 10 msec ефект (т.е. да се докаже липсата на ефект) на еднократна 80 mg перорална доза варденафил върху QTc интервал в сравнение с плацебо, измерен с промените на Fridericia корекционна формула (QTcF=QT/RR1/3) от изходното състояние до 1-вия час след приема. Резултатите на варденафил показват удължаване на QTc (Fridericia) от 8 msec (90% CI: 6-9) и 10 msec (90% CI: 8-11) при дози 10 и 80 mg в сравнение с плацебо, и удължаване на QTci (Fridericia) от 4 msec (90% CI: 3-6) и 6 msec (90% CI: 4-7) при дози 10 и 80 mg в сравнение с плацебо, един час по-късно. При tmax само промяната в QTcF за варденафил 80 mg е извън приетите граници на проучването (стойност 10 msec, 90% CI (8-11)). Когато се използва индивидуална корекционна формула, нито една от стойностите не е била извън границите.

В отделно постмаркетингово проучване при 44 здрави доброволци еднократни дози от 10 mg варденафил или 50 mg силденафил са приложени едновременно с 400 mg гатифлоксацин – лекарство със сравним QT ефект. И варденафил и силденафил са показали нарастване на Fridericia QTc ефект от 4 msec (варденафил) и 5 msec (силденафил), в сравнение с всяко от лекарствата поотделно. Конкретното клинично значение на тези QT промени не е известно.

Допълнителна информация от клинични изпитвания

В клинични изпитвания варденафил е бил прилаган на повече от 17 000 мъже с еректилна дисфункция (ЕД) на възраст между 18 и 89 години, повечето от тях с множество придружаващи заболявания. Над 2 500 пациенти са били на терапия с варденафил за 6 или повече месеца. От тях 900 са били лекувани 1 година или повече.

Представени са следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (22%), пациенти с хипертония (35%), захарен диабет (29%), с исхемична болест на сърцето или други сърдечно-съдови заболявания (7%), хронична белодробна болест (5%), хиперлипидемия (22%), депресия (5%), радикална простатектомия (9%). В клиничните проучвания не са били представени достатъчно следните групи: лица в старческа възраст (> 75 години, 2,4%) и пациенти с определени сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3). Не са извършени клинични проучвания при пациенти със заболявания на ЦНС (с изключение на гръбначномозъчни травми), пациенти с тежки бъбречни или чернодробни увреждания, претърпели хирургични интервенции в областта на таза (с изключение на щадяща нервите простатектомия), или травма, или лъчетерапия и понижено либидо или анатомични деформации на пениса.

По време на основните клиничните проучвания лечението с варденафил (филмирани таблетки) е довело до подобряване на еректилната функция в сравнение с плацебо. При малък брой пациенти, които са извършили полов акт 4 до 5 часа след приема на лекарството, процентът на проникване и поддържане на ерекцията е значително по-висок в сравнение с плацебо групата.

При проучвания с фиксирана доза (филмирани таблетки) сред широка популация мъже с еректилна дисфункция, 68% (5 mg), 76% (10 mg) и 80% (20 mg) от пациентите са осъществили успешен полов акт (проникванията) (Sexual Encounter Profile question 2, SEP2), в сравнение с 49% в групата с плацебо за период от три месеца на проучването. Способността за поддържане на ерекция (Sexual Encounter Profile question 3, SEP3) в тази широка популация от лица с еректилна дисфункция е 53% (5 mg), 63% (10 mg), 65% (20 mg), в сравнение с 29% при плацебо.

Според сборните данни от големите проучвания върху ефикасността, пациентите с успешен полов акт (проникване) след употреба на варденафил са били както следва: психогенна еректилна дисфункция (77-87%), смесена еректилна дисфункция (69-83%), органична еректилна дисфункция (64-75%), напреднала възраст (52-75%), исхемично сърдечно заболяване (70-73%), хиперлипидемия (62-73%), хронична белодробна болест (74-78%), депресия (59-69%) и пациенти, лекувани едновременно с антихипертензивни средства (62-73%).

В клинично изпитване при пациенти със захарен диабет варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил 5 mg и 10 mg, в сравнение с плацебо. Честотата на получаване и поддържане на ерекция е била 61% и 49% при 10 mg, 64% и 54% при 20 mg варденафил, при пациенти които са завършили три месеца лечение, в сравнение с 36% и 23% при групата пациенти на плацебо.

В клинично изпитване на пациенти след простатектомия, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на ерекция, достатъчно продължителна за успешен полов акт и ригидност на пениса с дози варденафил от 10 mg и 20 mg, в сравнение с групата на плацебо. Честотата на получаване и поддържане на ерекция е била 47% и 37% при 10 mg, и 48% и 34% при 20 mg варденафил при пациенти с 3-месечно лечение, в сравнение с 22% и 10% при пациентите на плацебо.

В клинично изпитване с гъвкав режим на дозиране при пациенти с травма на гръбначния мозък, варденафил значително подобрява еректилната функция, способността за получаване и поддържане на достатъчно продължителна ерекция за успешно извършване на полов акт и ригидност на пениса в сравнение с плацебо. Броят на пациентите, които са се възстановили със скор IIEF (≥26%) е 53% с варденафил в сравнение с 9% на плацебо. Честотата на повлияване за получаване и поддържане на ерекция е 76% и 59% при варденафил в сравнение с 41% и 22% на плацебо, при пациенти, които са лекувани три месеца, което е клинично и статистически значимо ($p<0,001$).

Безопасността и ефикасността на варденафил е установена в продължителни проучвания.

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на еректилна дисфункция. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изпитвания за биоеквивалентност показват, че варденафил 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, не са биоеквивалентни на варденафил 10 mg филмирани таблетки. По тази причина диспергиращата се в устата лекарствена форма не трябва да се използва като еквивалент на варденафил 10 mg филмирани таблетки.

Абсорбция

При прилагане на варденафил 10 mg филмирани таблетки варденафил се абсорбира бързо с максимални плазмени концентрации, достигнати при някои мъже 15 минути след перорално приложение. Въпреки това в 90% от случаите максималните плазмени концентрации са постигнати от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приложение, на гладно. Средната абсолютна бионаличност след перорален прием е 15%. След перорално дозиране AUC и C_{max} на варденафил се повишават почти пропорционално на дозата в препоръчваните граници на дозировка (5 – 20 mg).

Когато варденафил филмирани таблетки се приемат с храна с високо съдържание на мазнини (съдържаща 57% мазнини), скоростта на абсорбция е намалена, с повишаване на средното tmax от 1 час и средна редукция на Cmax от 20%. AUC на варденафил не се повлиява. След прием на храна, съдържаща 30% мазнини, скоростта и степента на абсорбция на варденафил (t_{max}, C_{max}, AUC) не се променят в сравнение с приложението на гладно.

Разпределение
Средният стационарен обем на разпределение на варденафил е 208 l, което показва разпределение в тъканите.

Варденафил и неговият основен метаболит (M1) са значително свързани с плазмените протеини (приблизително 95% за варденафил или M1). За варденафил, както и за M1, свързването с протеин е независимо от общата лекарствена концентрация.

Въз основа на измерванията на варденафил в спермата на здрави лица 90 минути след прием на доза, в спермата на пациентите може да се установи не повече от 0,00012% от приложената доза.

Биотрансформация

Варденафил във филмирани таблетки се метаболизира предимно в черния дроб посредством цитохром P450 (CYP) изоформа 3A4, с известен принос на CYP3A5 и CYP2C изоформи.

При хора главният циркулиращ метаболит (M1) е продукт от дезетилирането на варденафил и е обект на по-нататъшен метаболизъм с плазмен елиминационен полуживот от приблизително 4 часа. Части от M1 са под формата на глюкурониди в системната циркулация. Метаболитът M1 показва фосфодиестеразен селективен профил, подобен на варденафил и *in vitro* потенциал за фосфодиестераза тип 5 от приблизително 28%, в сравнение с варденафил, водещ до принос към ефикасността от около 7%.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на варденафил е 56 l/h с резултантен терминален полуживот от приблизително 4-5 часа. След перорално приложение, варденафил се екскретира като

метаболити предимно чрез фецеса (приблизително 91-95% от приложената доза) и в по-малка степен в урината (приблизително 2-6% от приложената доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст:
Чернодробния клирънс на варденафил при доброволци здрави мъже в старческа възраст (65 години и повече) е намален в сравнение със здравите млади доброволци (18 – 45 години). Мъжете в старческа възраст, приемащи варденафил филмирани таблетки, имат средно 52% по-висока AUC и 34% по-висока Cmax в сравнение с младите мъже (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане
При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 80 ml/min), фармакокинетиката на варденафил е подобна на контролната група с нормална бъбречна функция. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), стойността на AUC е повишена с 21% и стойността на C_{max} е понижена с 23%, в сравнение с доброволците без бъбречно увреждане. Не е наблюдавана статистически значима корелация между креатининовия клирънс и експозицията на варденафил (AUC и C_{max}) (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил не е проучвана при пациенти, нуждаещи се от диализа (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh A и B), клирънсът на варденафил е бил намален пропорционално на степента на чернодробното увреждане. При пациенти с леко увреждане (Child-Pugh A), стойностите на AUC и C_{max} са повишени съответно 17% и 22%, в сравнение със здравата контролна група. При пациенти с умерено увреждане (Child Pugh B), стойностите на AUC и Cmax са повишени съответно със 160% и 133%, в сравнение със здравата контролна група (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на варденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция (Child-Pugh C) не е проучвана (вж. точка 4.3).

Допълнителна информация
Данните *in vitro* показват, че не могат да се изключат ефекти на варденафил по отношение на по-чувствителни от дигоксин субстрати на P- гликопротеин. Дабигатран етексилат е пример за високочувствителен субстрат на P- гликопротеин в червата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална
Кросповидон, Тип А
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (Е470b)

Филмово покритие:
Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, жълт (Е172)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 mg:
2 години

10 mg и 20 mg:
3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание опаковката

Блистер (PVC/PVDC//Al-фолио): 2, 4, 8, 12 и 20 филмирани таблетки в кутия.
Еднодозов блистер (PVC/PVDC//Al-фолио): 2 x 1, 4 x 1, 8 x 1, 12 x 1и 20 x 1 филмирана таблетка, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Виавардис 5 mg - Рег. № 20170131
Виавардис 10 mg - Рег. № 20170132
Виавардис 20 mg - Рег. № 20170133

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.04.2017
Дата на последно подновяване: 28.06.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19 Март 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Българската агенция по лекарствата http://www.bda.bg.