

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	5939, 5940, 5941
разрешение за употреба №	19.08.02
624/16.07.02	<i>[Signature]</i>

Viagra* (Sildenafil)

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viagra 25, 50 или 100mg филм-таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 25, 50 или 100mg sildenafil като цитрат.

За помощни вещества виж точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетките от 25, 50 и 100 mg са сини, филмирани окръглени таблетки с формата на диамант, с обозначение "PFIZER" от едната страна и "VGR 25", "VGR50" или "VGR 100" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на еректилната дисфункция, която представлява невъзможност да се постигне или да се поддържа ерекция на пениса, достатъчна за задоволително извършване на полов акт.

За да бъде ефективна VIAGRA, необходимо е сексуално стимулиране.

VIAGRA не е показан за приложение при жени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Употреба при възрастни:

Препоръчваната доза е 50 mg и се взема при нужда, приблизително един час преди сексуална активност. В зависимост от ефективността и поносимостта, дозата може да се повиши на 100 mg или да се понижи на 25 mg. Максималната препоръчвана доза е 100 mg. Максималната препоръчвана честотата на приемане е веднъж дневно. Ако VIAGRA се приема с храна, началото на действието може да се забави в сравнение с приемане на гладно (вж. Раздел 5.2. Фармакокинетични свойства-Абсорбция).

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Тъй като клирънсът на sildenafil е намален при пациенти в напреднала възраст (вж. Раздел 5.2. Фармакокинетични свойства), първата приложена доза трябва да бъде 25 mg. В зависимост от ефективността и поносимостта, дозата може да се повиши на 50 mg и 100 mg.



Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

Препоръките за дозиране, описани в "Употреба при възрастни" се отнасят за пациенти със слабо изразено до умерено бъбречно увреждане (клирънс на креатинина = 30 - 80 ml/min).

Тъй като клирънсът на sildenafil е намален при пациенти с тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина <30 ml/min), трябва да се има предвид доза от 25 mg. В зависимост от ефективността и поносимостта, дозата може да се повиши на 50 mg и 100 mg.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Тъй като клирънсът на sildenafil е намален при пациенти с чернодробно увреждане (напр. цироза), трябва да се има предвид доза от 25mg. В зависимост от ефективността и поносимостта, дозата може да се повиши на 50 mg и 100 mg.

Употреба при деца

VIAGRA не е показана за приложение при лица под 18-годишна възраст.

Употреба при пациенти, приемащи други медикаменти

С изключение на ritonavir, за който едновременното приложение със sildenafil не е препоръчително (Вижте раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба), началната доза при пациенти, приемащи едновременно CYP 3A4 инхибитори, трябва да бъде 25 mg (Вижте раздел 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие).

4.3. Противопоказания

В съответствие с известното си действие върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (cGMP) (вж. Раздел 5.1. Фармакодинамични свойства) е доказано, че sildenafil потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и поради това едновременното му прилагане със съединения, отделящи азотен оксид (като амил нитрит) или нитрати във всякаква форма е противопоказано.

Лекарства за лечение на еректилна дисфункция, включително sildenafil, не трябва да се използват при мъже, при които сексуалната активност не е препоръчителна (напр. пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания, като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).

Безопасността на sildenafil не е проучена при следните подгрупи пациенти и поради това употребата му е противопоказана до получаване на повече информация: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане <90/50 mm Hg), пресен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината като retinitis pigmentosa (малка част от тези пациенти имат генетични нарушения на фосфодиестеразите на ретината).

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Преди да се започне фармакологично лечение, трябва да се снесе анамнеза и да се направи физикален преглед, за да се диагностицира еректилната дисфункция и да се определят потенциалните причини.

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилната дисфункция, лекарите трябва да изследват сърдечно-съдовия статус на пациентите си, тъй като при сексуалната активност съществува риск от страна на сърдечно-съдовата система. Sildenafil има съдоразширяващи свойства, което води до леко изразено и преходно спадане на кръвното налягане (вж. Раздел 5.1 Фармакодинамични свойства)) Преди да бъде предписан sildenafil лекарите трябва внимателно да определят дали при техните пациенти, при конкретните условия, такива вазодилаторни ефекти могат да станат причина за появата на нежелани реакции, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти, при които има повишен риск за приложението на вазодилатори са тези с левокамерна обструкция, затрудняваща изтласкването на кръвта (примерно – аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия), или тези с редкия синдром на мултисистемна атрофия, проявяваща се като тежки нарушения в автономния контрол на кръвното налягане. VIAGRA потенцира хипотензивния ефект на нитратите. (виж раздел 4.3 Противопоказания)

Сериозни сърдечно-съдови инциденти, включващи инфаркт на миокарда, стенокардия с преходен синдром, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчносъдови кръвоизливи, преходни исхемични пристъпи, хипертония и хипотония са докладвани след пускането на медикамента на пазара като преходно свързани с използването на VIAGRA. Повечето, но не всички от тези пациенти са имали съществуващи от по-рано сърдечно-съдови рискови фактори. Много случаи са докладвани, че се появяват по време или малко след половия акт, а малка част са описани, че се появяват малко след употребата на VIAGRA без наличието на сексуална активност. Не е възможно да се определи дали тези случаи са свързани пряко с тези или с други фактори.

Препарати за лечение на еректилна дисфункция, включително sildenafil, трябва да се използват предпазливо при пациенти с анатомични деформации на пениса (като изкривяване, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със състояния, предразполагащи към приапизъм (като сърповидноклетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефикасността на комбинирането на sildenafil с други видове лечение на еректилната дисфункция не са проучвани. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Съвместното приложение на sildenafil с ritonavir не е препоръчително (Вижте раздел 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие) Прочувания с човешки тромбоцити показват, че sildenafil потенцира антиагрегантния ефект на натриевия нитропрусид in vitro. Няма информация



относно безопасността при прилагане на sildenafil на пациенти с кървене или активна пептична язва. Поради това sildenafil трябва да се прилага при такива пациенти само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.

4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени средства върху sildenafil

Проучвания in vitro:

Метаболизмът на sildenafil се медира главно от цитохром P450 (CYP) изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път). Поради това инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на sildenafil.

Проучвания in vivo:

Популационен фармакокинетичен анализ на данни от клиничните проучвания е показал намаление на клирънса на sildenafil при едновременно прилагане с CYP3A4 инхибитори (като ketoconazole, erythromycin, cimetidine). Въпреки че при тези пациенти не е наблюдавано повишение на честотата на нежеланите лекарствени реакции, когато sildenafil се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори, трябва да се започне с начална доза 25 mg.

Едновременната употреба на инхибитора на HIV протеаза ritonavir, който е в голяма степен инхибитор на P450, при равновесно състояние (500 mg двукратно дневно) със sildenafil (100 mg единична доза) води до 300% (4-кратно) увеличение на C_{max} на sildenafil и до 1000% (11-кратно) увеличение на плазмения AUC на sildenafil. На 24 час плазмените нива на sildenafil са били все още приблизително 200 ng/ml в сравнение с приблизително 5 ng/ml, когато sildenafil е назначаван самостоятелно. Това е свързано със значителния ефект на ritonavir върху много от субстратите на P450. Sildenafil не оказва ефект върху фармакокинетиката на ritonavir. Базирайки се на тези фармакокинетични резултати едновременното приложение на sildenafil с ritonavir не е препоръчително (Вижте раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба) и при всеки случай максималната доза на sildenafil не трябва при никакви обстоятелства да превишава 25 mg за 48 час.

Едновременното приложение на инхибитора на HIV протеаза saquinavir, който е инхибитор на CYP3A4, при равновесно състояние (1200 mg три пъти дневно) със sildenafil (100 mg единична доза) води до 140% увеличение на C_{max} на sildenafil 210% увеличение на AUC на sildenafil. Sildenafil няма ефект върху фармакокинетиката на saquinavir (Вижте раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение). По-силните инхибитори на CYP3A4 като ketoconazole и itraconazole се предполага, че имат по-мощни ефекти.

Когато единична доза от 100 mg sildenafil е приложена с erythromycin, специфичен CYP3A4 инхибитор, при равновесно състояние (500 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни), е било получено 182% увеличение на системната експозиция на sildenafil (AUC). При здрави мъже доброволци не е доказано



повлияване на AUC, C_{max}, T_{max}, скоростна константа на елиминация или съответно полуживота на sildenafil или някой от циркулиращите му метаболити от приложението на azithromycin (500mg дневно в продължителност на 3 дни). Cimetidine (800 mg), инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, причинява 56% повишаване на плазмените концентрации на sildenafil, когато се прилага едновременно със sildenafil (50 mg) на здрави доброволци.

Тъй като сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 метаболитизъм в чревната стена, едновременното му приемане със sildenafil може да доведе до умерено увеличение на плазмените нива на sildenafil.

Единични дози антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не са се отразили на бионаличността на sildenafil.

Въпреки, че не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия на sildenafil с всички лекарствени средства, популационният фармакокинетичен анализ не е показал, че едновременното им приложение със sildenafil ще повлияе фармакокинетиката на sildenafil: групи като CYP2C9 инхибитори (като tolbutamide, warfarin, phenytoin), CYP2D6 инхибитори (като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина, трициклични антидепресанти), тиазидни и сродни диуретици, бримкови и калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциеви антагонисти, бета-блокери или индуктори на метаболизма на CYP450 (като rifampicin, барбитурати).

Ефекти на силденафил върху други лекарствени средства

Проучвания in vitro:

Sildenafil е слаб инхибитор на цитохром P450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ > 150 µM). Като се има предвид, че максималните плазмени концентрации на sildenafil са приблизително 1 µM след прием на препоръчаните дози, малко вероятно е VIARGA да промени клирънс на субстратите на тези изоензими.

Няма данни за взаимодействие на sildenafil и неспецифичните фосфодиестеразни инхибитори като theophylline и dipyridamole.

Проучвания in vivo:

Не са открити значими взаимодействия, когато sildenafil (50 mg) е прилаган едновременно с tolbutamide (250 mg) или warfarin (40 mg), две лекарствени средства, които се метаболизират от CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) не е потенцирал удължаването на времето на кървене, причинено от acetyl salicylic acid (150 mg).

Sildenafil (50 mg) не е потенцирал хипотензивния ефект на алкохола при здрави доброволци със средно максимално ниво на алкохола в кръвта 80mg/dl.

Обобщаването на данните от следните класове антихипертензивни средства: диуретици, бета-блокери, ACE-инхибитори, ангиотензин II антагонисти, други антихипертензивни лекарствени средства (вазодилатори и лекарства с централно



действие), блокери на адренергичните неврони, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не е показало разлики в профила на страничните ефекти при пациентите, приемащи sildenafil, в сравнение с плацебо. В специфично проучване на взаимодействията, при което sildenafil (100 mg) е прилаган едновременно с amlodipine при пациенти с хипертония, е наблюдавано допълнително спадане от 8 mm Hg на систоличното кръвно налягане в легнало положение. Съответното допълнително намаление на диастоличното кръвно налягане в легнало положение е било 7 mm Hg. Тези допълнителни намаления на кръвното налягане са били от величина, подобна на наблюдаваната при самостоятелно прилагане на sildenafil на здрави доброволци (вж. Раздел 5.1. Фармакодинамични свойства).

Sildenafil (100 mg) не повлиява фармакокинетиката на равновесното състояние на инхибиторите на HIV протеазата, саквинавир и ритонавир, като и двете лекарства са субстрати на CYP3A4.

В съответствие с известното си действие върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (вж. Раздел 5.1. Фармакодинамични свойства) е доказано, че sildenafil потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и поради това едновременното му прилагане със съединения, отделящи азотен оксид или нитрати във всякаква форма е противопоказано (Вижте раздел 4.3 Противопоказания).

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

VIAGRA не е показана за употреба от жени.

При репродуктивни изследвания върху плъхове и зайци не са намерени нежелани лекарствени реакции, свързани с пероралното приложение на sildenafil.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при клиничните изпитвания със sildenafil са били съобщени замайване и промени в зрението, пациентите трябва да знаят как реагират на VIAGRA преди да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции (с честота > 1%) са съобщени при пациенти, лекувани с препоръчаната схема на дозиране по време на клиничните изпитвания:

Сърдечно-съдови: главоболие (12.8%), зачервяване (10.4%), замайване (1.2%)

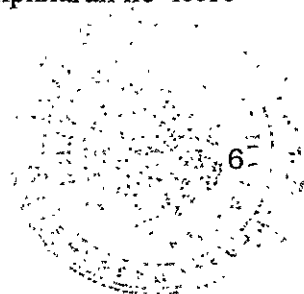
Храносмилателни: диспепсия (4.6%)

Респираторни: назална конгестия (1.1%)

Специфични анализатори: промени в зрението (1.9%; слабо изразени и преходни, предимно в цветните нюанси, но също и засилено възприятие на светлина и неясно виждане).

При изпитванията с фиксирани дози диспепсията (12%) и промененото зрение (11%) са били по-чести при 100 mg, отколкото при по-ниски дози.

Освен това има съобщения за мускулни болки, когато sildenafil е прилаган по-често от препоръчаната схема на дозиране.



Нежеланите лекарствени реакции са били от слабо изразени до умерени по характер, а честотата и тежестта са нараствали с дозата.

По време на **постмаркетингово наблюдение** има съобщения за следните нежелани лекарствени реакции:

Организмът като цяло: хиперсензитивни реакции (включително кожни обриви)

Сърдечно-съдови: След маркетингането на лекарствения продукт са наблюдавани сериозни сърдечно-съдови инциденти, появили се при употребата на VIAGRA, включващи миокарден инфаркт, ангина пекторис, междинни състояния, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, хеморагичен инсулт, преходен исхемичен пристъп, хипертония, хипотония, синкоп, тахикардия и *палпитации*. Рядко са получавани спонтанни съобщения за появата на хипотония при употребата на sildenafil с алфа-блокери.

Гастроинтестинални: *повръщане*

Урогенитални: удължена ерекция и/или приапизъм

Специфични анализатори:

зрителни нарушения: болка и зачервяване на очите/ кървясали очи

4.9. Предозиране

При изпитванията върху доброволци на единични дози до 800 mg нежеланите лекарствени реакции са били подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта са били повишени. Дози до 200 mg са довели до повишена ефикасност, но честотата на нежеланите лекарствени реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е била по-висока.

В случай на предозиране, трябва да се предприемат обичайните поддържащи мерки. Не се очаква хемодиализа да увеличи клирънса, тъй като sildenafil е свързан във висока степен с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при еректилна дисфункция.

АТС код: **G04B E 03**

Sildenafil се използва за перорално лечение на нарушения в еректилната функция. В естествени условия, т.е. при сексуално стимулиране, той възстановява влошената еректилна функция чрез повишаване на притока на кръв към пениса.

Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозното тяло по време на сексуално стимулиране. След това азотният оксид активира ензима гуанилатциклаза, което



води до повишени нива на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP), който предизвиква релаксация на гладките мускули в кавернозното тяло и позволява притока на кръв.

Sildenafil е мощен и селективен инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) на сGMP в кавернозното тяло, която участва в разграждането на сGMP.

Sildenafil има периферно действие върху ерекцията. Sildenafil не притежава директен релаксиращ ефект върху изолирано човешко кавернозно тяло, а има мощно усилващо действие върху релаксацията на NO в този тъкан. Когато се активира пътят NO/сGMP, както става при сексуално стимулиране, инхибирането на PDE5 от sildenafil води до повишени нива на сGMP в кавернозните тела. Поради това е необходимо сексуално стимулиране, за да може sildenafil да окаже очаквания благоприятен фармакологичен ефект.

Проучвания in vitro са показали, че sildenafil е селективен инхибитор за PDE5 - ензим участващ в процеса на ерекция. Неговият ефект е по-силен върху PDE5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Сравнено с ефекта върху PDE6, който участва във фототрансдукционния път в ретината, има 10 пъти по-голяма селективност. **При прием на максималните препоръчителни дози притежава повече от 80 пъти по-висока селективност спрямо ефекта върху PDE1 и повече от 700 пъти спрямо ефекта върху PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По-специално sildenafil има над 4000 пъти по-голяма селективност за PDE5 в сравнение с PDE3, cAMP изоензим на фосфодиестеразата, участващ в контрола на сърдечния контрактилитет.**

Две клинични изпитвания са били специално извършени, за да се установи времето след приема, за което sildenafil може да предизвика ерекция в отговор на сексуално стимулиране. При плетизмография на пениса (RigiScan) на пациенти, приели на гладно sildenafil, средното време на начало на ефекта - постигане на ерекция до 60% (достатъчно за осъществяване на полово сношение), е било 25 минути (граница 12 - 37 минути). В отделно RigiScan изследване sildenafil е могъл да произведе ерекция в отговор на сексуално стимулиране 4 - 5 часа след приемане на дозата.

Sildenafil причинява леко изразено и преходно понижаване на кръвното налягане, което в повечето случаи не се проявява клинично. Средното максимално понижаване на систоличното кръвно налягане в легнало положение след перорално прилагане на 100 mg sildenafil е било 8.4 mm Hg. Съответната промяна в диастоличното кръвно налягане в легнало положение е било 5.5 mm Hg. Това намаление съответства на съдоразширяващия ефект на sildenafil, вероятно дължащ се на повишаване нивата на сGMP в гладката мускулатура на съдовете. Единични перорални дози на sildenafil до 100 mg не са предизвикали клинично значими ефекти върху ЕКГ на здрави доброволци.

При проучване на хемодинамичните ефекти на единична перорална доза от 100 mg sildenafil при 14 пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) (>70% стеноза поне на една коронарна артерия), средното намаление на систоличното и диастоличното кръвно налягане беше съответно със 7% и 6% спрямо първоначално измереното. Намалението на средното пулмонално



кръвно налягане беше с 9%. Приемът на sildenafil не повлия ударния сърдечния обем и не намали притока на кръв през стенозираните коронарни артерии. По време на двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване с изследване на влиянието на физическото натоварване при 144 пациенти с еректилна дисфункция и хронична стабилна исхемична болест, които редовно са приемали антиангиозни лекарства (с изключение на нитрати), не бяха установени съответни разлики при пациентите, приемащи sildenafil спрямо тези приемащи плацебо във времето до проявата на симптомите на ангина пекторис.

Леко изразени и преходни разлики в разграничаване на цветовете (синьо/зелено) са намерени при някои индивиди с теста за нюансиране Farnsworth-Munsell 100 на 1-ия час след прилагане на доза 100 mg, без доловим ефект 2 часа след приема. Вероятният механизъм на тази промяна в разграничаването на цветовете е свързан с инхибирането на PDE6, която участва във фототрансдукционната каскада в ретината. Sildenafil няма ефект върху зрителната острота и чувствителността към контрастност. *При малкомащабни плацебо-контролирани клинични изпитвания, при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9), sildenafil (единична доза 100mg) не показва значими промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, тест за различаване на цветовете на светофара, периметрия на Humphrey и фото-стрес тест).*

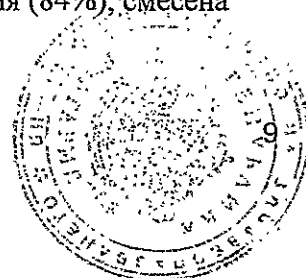
Не е намерен ефект върху подвижността на сперматозоидите или морфологията им след еднократно перорално прилагане на дози от 100 mg sildenafil на здрави доброволци.

Допълнителна информация за клиничните изпитвания

При клиничните изпитвания sildenafil е бил приложен на повече от 3000 пациенти на възраст 19 - 87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в напреднала възраст (21%), пациенти с хипертония (24%), захарен диабет (16%), исхемична болест на сърцето и други сърдечно-съдови заболявания (14%), хиперлипидемия (14%), увреждания на гръбначния стълб (6%), депресия (5%), трансуретрална резекция на простатата (5%), радикална простатектомия (4%). Следните групи не са били добре представени или са били изключени от клиничните изпитвания: пациенти с операции в тазовата област, пациенти след радиотерапия, пациенти с тежки бъбречни или чернодробни увреждания и пациенти с някои сърдечно-съдови заболявания (вж. Раздел 4.3. Противопоказания).

При изпитванията с фиксирани дози делът на пациентите, съобщаващи че лечението е подобрило ерекцията им, е бил 62% (25 mg), 74% (50 mg), и 82% (100 mg) в сравнение с 25% при плацебо. При контролираните клинични изпитвания степента на прекъсване на участието в проучването била ниска и сходна с тази на плацебо.

При всичките изпитвания делът на пациентите, съобщаващи подобрене със sildenafil, е бил както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена



еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в напреднала възраст (67%), захарен диабет (59%), исхемична болест на сърцето (69%), хипертония (68%), трансуретрална резекция на простатата (61%), радикална простатектомия (43%), увреждания на гръбначния стълб (83%), депресия (75%). Безопасността и ефикасността на sildenafil са били поддържани по време на продължителните изследвания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Sildenafil се абсорбира бързо. Максималните наблюдавани плазмени концентрации се достигат от 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорално приемане на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (граница 25- 63%). След перорално приемане на sildenafil AUC и C_{max} се увеличават пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25 -100 mg). Когато sildenafil се приема с храна, скоростта на резорбция се намалява със средно забавяне на T_{max} от 60 минути и средно намаление на C_{max} от 29%.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (V_d) на sildenafil е 105 l, което показва разпределение в тъканите. След единична перорална доза от 100mg максималната тотална плазмена концентрация на sildenafil е около 440ng/ml (CV 40%). Тъй като sildenafil (и основният му N-дезметил метаболит в кръвообращението) в 96% е свързан с плазмените протеини, това води до средна максимална плазмена концентрация на свободен sildenafil 18ng/ml (38 nM). Свързването с плазмени протеините е независимо от тоталните концентрации на лекарството.

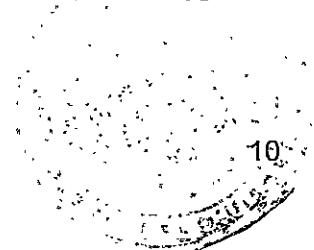
При здрави доброволци, получаващи sildenafil (100mg еднократна доза), по-малко от 0.0002% (средно 188ng) от приложената доза е била открита в еякулата 90 минути след приемането.

Метаболизъм

Sildenafil се елиминира предимно посредством чернодробните микрозомални изоензими CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният метаболит в кръвообращението е резултат от N-дезметилирането на sildenafil. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на sildenafil, и мощност in vitro спрямо PDE5 приблизително 50% от тази на изходното лекарствено вещество. Плазмените концентрации на този метаболит са приблизително 40% от тези на sildenafil. N-дезметил метаболитът се подлага на по-нататъшен метаболизъм с терминално време на полуелиминиране от приблизително 4 часа.

Елиминиране

Тоталният телесен клирънс на sildenafil е 41 l/час с терминална фаза на полуелиминиране от 3 - 5 часа. След перорално или интравенозно приложение sildenafil се екскретира под формата на метаболити предимно с изпражненията (приблизително 80% от приложената перорална доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).



Фармакокинетика в специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

При здрави доброволци в напреднала възраст (65 години и по-възрастни) е отчетен намален клирънс на sildenafil, което е довело до приблизително 90% по-високи плазмени концентрации на sildenafil и на активния N-дезметил метаболит в сравнение с тези, наблюдавани при по-млади доброволци (18 - 45 години). Поради възрастовата разлика в свързването с плазмените протеини, съответното увеличение на плазмената концентрация на свободен sildenafil е било приблизително 40%.

Бъбречна недостатъчност

При доброволци със слабо изразено до умерено бъбречно увреждане (клирънс на креатинина = 30 - 80 ml/min) фармакокинетиката на sildenafil не е била променена след приемане на 50 mg еднократна перорална доза. Средната AUC и C_{max} на N-дезметил метаболита са се увеличили 126% и 73% съответно в сравнение със сравнимите по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Поради високата интериндивидуална вариабилност обаче тези разлики не са били статистически значими. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (клирънс на креатинина < 30 ml/min) клирънсът на sildenafil е бил намален, в резултат на което AUC и C_{max} са се увеличили средно със 100% и 88% съответно в сравнение с наблюдаваните при сходни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметил метаболита са били значително повишени - 79% и 200% съответно.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко изразена до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) клирънсът на sildenafil е бил намален, в резултат на което AUC (84%) и C_{max} (47%) са били увеличени в сравнение с наблюдаваните при сходни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с тежко увредена чернодробна функция не е била проучвана.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционалните изследвания за безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност не са разкрили специални рискове за човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate(anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate

Филмово критие: opadry blue (OY-LS-20921), opadry clear (Ys-2-19114-A), purified water

6.2. Несъвместимости



Не са приложими.

6.3. Срок на годност

5 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температури над 30°C. Съхранявайте таблетките в оригиналната им опаковка защитени от влага.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетки от 25 mg, 50 mg, 100 mg: блистери Aclar/алуминиево фолио в картонени кутии по 1 и 4.

6.6. Инструкции за употреба

Няма специални изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба

Pfizer HCP Corporation, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 – 5755, USA

8. Номер на разрешението за употреба

VIAGRA 25mg - 990 000 5

VIAGRA 50mg - 990 000 6

VIAGRA 100mg - 990 000 4

9. Дата на първа регистрация/подновяване на регистрация

12.01.1999

10. Дата на последна редакция

17.01.2002

