

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VIAGRA® (Sildenafil) film-coated tablets 100 mg

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIAGRA 100 mg филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 13361/13.06.06

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg sildenafil под формата на цитрат.

697/22.05.06 *Miguel*

За помощни вещества, вж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Таблетките от 100 mg са сини филмирани таблетки с форма на окръглен диамант и маркировка "PFIZER" от едната страна и "VGR 100" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на мъже с еректилна дисфункция, която представлява неспособност за постигане или задържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За да бъде ефективна VIAGRA, е необходима сексуална стимулация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба

Употреба при възрастни:

Препоръчителната доза е 50 mg, които се вземат при нужда приблизително един час преди сексуалния акт. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 100 mg или намалена до 25 mg. Максималната препоръчителна доза е 100 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. При прием на VIAGRA по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. раздел 5.2.).

Употреба при пациенти в напреднала възраст:

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в напреднала възраст.

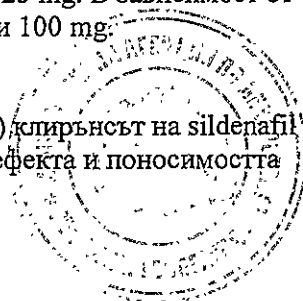
Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Препоръките за дозиране, дадени в "Приложение при възрастни", са валидни при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30 – 80 ml/min).

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

Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция:

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



Употреба при деца:

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

Употреба при пациенти, приемащи други лекарствени средства:

С изключение на ritonavir, за който не се препоръчва едновременна употреба със sildenafil (вж. раздел 4.4), при пациенти, получаващи едновременно лечение с CYP3A4 инхибитори (вж. раздел 4.5.), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

Пациентите трябва да бъдат стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със sildenafil, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества.

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (вж. раздел 5.1.), sildenafil е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение с донори на азотен окис (като amyl nitrate) или нитрати под всякаква форма е противопоказано.

Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително sildenafil, не трябва да бъдат прилагани при мъже, на които не се препоръчва сексуална активност (например, пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).

Безопасността на sildenafil не е проучена при следните подгрупи пациенти и следователно употребата му е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg), анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината като retinitis pigmentosa (малка част от тези пациенти имат генетични аномалии, засягащи фосфодиестеразите на ретината).

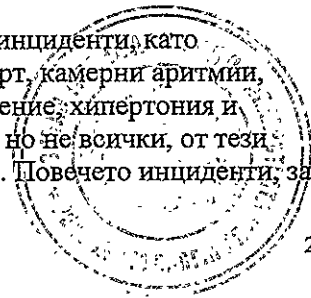
4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Преди да бъде назначено фармакологично лечение е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за установяване на еректилната дисфункция и определяне на възможните подлежащи причини.

Преди започване на каквото и да е лечение за еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на пациентите си, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Sildenafil има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. раздел 5.1.). Преди предписването на sildenafil лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени съпътстващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези вазодилатативни ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилататори са тези с обструкция на левокамерния изходен тракт (например, аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, манифестиращ се с тежко нарушен автономен контрол на кръвното налягане.

VIAGRA потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. раздел 4.3.).

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии, хеморагичен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на VIAGRA. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Повечето инциденти, за



които се съобщава, са настъпили по време на или скоро след сексуална активност, а някои са възникнали скоро след приема на VIAGRA без сексуална активност. Не е възможно да бъде определено дали тези инциденти са свързани пряко с горните или други фактори.

Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително sildenafil, трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със състояния, които може да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефективността на комбинациите на sildenafil с други начини за лечение на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Употребата на инхибитори на ФДЕ5 не се препоръчва при пациенти с предшестваш епизод на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН).

Едновременната употреба на sildenafil и ritonavir не се препоръчва (виж раздел 4.5.).

Препоръчва се внимание, когато sildenafil се прилага на пациенти, които приемат алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди (вж. раздел 4.5.). Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на sildenafil. Пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със sildenafil, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Трябва да се има предвид започване на лечението със sildenafil с доза от 25 mg (вж. раздел 4.2). В допълнение, лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на поява на симптоми на ортостатична хипотония.

Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че sildenafil потенцира *in vitro* антиагрегантните свойства на натиевия нитропрусид. Липсва информация за безопасната употреба на sildenafil при пациенти с нарушения на кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно, sildenafil трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка полза-риск.

Филмовото покритие на таблетката VIAGRA съдържа лактоза. VIAGRA не трябва да се прилага при мъже с редки наследствени състояния като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция.

VIAGRA не е показана за употреба при жени.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

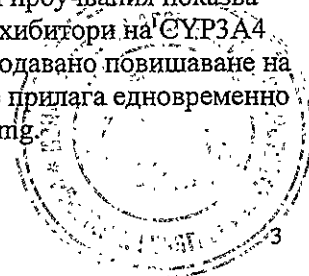
Ефекти на други лекарствени продукти върху sildenafil

Проучвания in vitro:

Метаболизмът на sildenafil по принцип се осъществява с помощта на изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P-450 (CYP). Поради това инхибиторите на тези изоензими могат да доведат до намаление на клирънса на sildenafil.

Проучвания in vivo:

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показва намаление на клирънса на sildenafil при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (като ketoconazole, erythromycin, cimetidine). Въпреки че не е било наблюдавано повишаване на честотата на нежеланите реакции при тези пациенти, когато sildenafil се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.



Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор ritonavir, който е много мощен инхибитор на P-450 (500 mg двукратно дневно), и sildenafil (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 300% (4-кратно) на C_{max} на sildenafil и с 1000% (11-кратно) на плазмената AUC на sildenafil. На 24-ия час, плазмените нива на sildenafil все още са били около 200 ng/ml в сравнение с нивата от 5 ng/ml при самостоятелен прием на sildenafil. Това съответства на изразените ефекти на ritonavir върху широк кръг субстрати на P-450. Sildenafil не е оказал влияние върху фармакокинетиката на ritonavir. Въз основа на тези фармакокинетични резултати, едновременното приложение на sildenafil и ritonavir не се препоръчва (вж. раздел 4.4.) и при никакви обстоятелства максималната доза на sildenafil не трябва да надхвърля 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор saquinavir, който е инхибитор на CYP3A4, след достигане на равновесни концентрации (1200 mg три пъти дневно) и sildenafil (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване със 140% на C_{max} на sildenafil и с 210% на AUC на sildenafil. Sildenafil не е оказал влияние върху фармакокинетиката на saquinavir (вж. раздел 4.2.). Предполага се, че по-мощни инхибитори на CYP3A4 като ketoconazole и itraconazole биха имали още по-силен ефект.

При едновременно приложение на sildenafil в еднократна доза от 100 mg и специфичния CYP3A4 инхибитор erythromycin след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно дневно за 5 дни) е било наблюдавано увеличение със 182% на системната експозиция (AUC) на sildenafil. При здрави мъже доброволци не е бил наблюдаван ефект на azithromycin (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C_{max} , t_{max} , елиминационната константа или полуживота на sildenafil или неговите основни метаболити в циркулацията. Cimetidine (800 mg), който е цитохром P-450 инхибитор и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, е предизвикал нарастване с 56% на плазмената концентрация на sildenafil при едновременно приложение със sildenafil (50 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4-медиирания метаболизъм в чревната стена и може да доведе до умерено нарастване на плазмените нива на sildenafil.

Еднократни дози антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не са повлияли бионаличността на sildenafil.

Въпреки че не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ не е показал ефект върху фармакокинетиката на sildenafil при едновременно приложение на лекарствени средства, принадлежащи към групата на инхибиторите на CYP2C9 (като tolbutamide, warfarin, phenytoin), CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратния захват на серотонина, трицикличните антидепресанти), тиазидите и сродни диуретици, бримковите и калий-спестяващите диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциевите антагонисти, бета-адренорецепторните антагонисти или индукторите на CYP450-медиирания метаболизъм (като rifampicin, барбитурати).

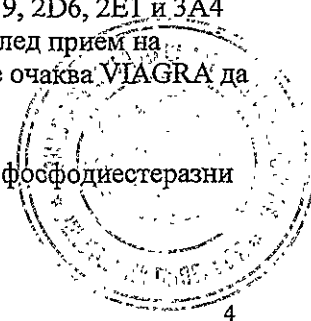
Nicorandil е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие със sildenafil.

Ефекти на sildenafil върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro:

Sildenafil е слаб инхибитор на цитохром P-450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на sildenafil в препоръчителните дози е приблизително 1 μM , не би могло да се очаква VIAGRA да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

Липсват данни за взаимодействието между sildenafil и неспецифичните фосфодиестеразни инхибитори като theophylline или dipyridamole.



Проучвания in vivo:

В съответствие с познатите си действия върху пътя азотен оксид/цГМФ (вж. раздел 5.1.), sildenafil показва потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно, едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. раздел 4.3.).

Едновременното приложение на sildenafil на пациенти, които приемат алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на sildenafil (вж. раздел 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокерт doxazosin (4 mg и 8 mg) и sildenafil (25 mg, 50 mg или 100 mg) са били приложени едновременно на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простата (ДХП), стабилизирани на терапия с doxazosin. В тези изпитвани популации е наблюдавано средно допълнително намаление на кръвното налягане в легнало положение съответно 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и средно допълнително намаление на кръвното налягане в изправено положение съответно 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg. Когато sildenafil и doxazosin са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на терапия с doxazosin, са получени редки съобщения за пациенти, които са получили симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

При едновременното прилагане на sildenafil (50 mg) и tolbutamide (250 mg) или warfarin (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не е забелязано сигнификантно взаимодействие.

Sildenafil (50 mg) не е потенцирал допълнително удължаването на времето на кръвене, предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

Sildenafil (50 mg) не е потенцирал допълнително хипотензивните ефекти на алкохола при здрави доброволци със средни максимални концентрации на алкохол в кръвта 80 mg/dl.

Като цяло антихипертензивните лекарства, принадлежащи към следните класове: диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилатори и централно действащи), адренергични блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи sildenafil спрямо плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е бил приложен sildenafil (100 mg) едновременно с amlodipine, е настъпило допълнително понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение с 8 mm Hg. Съответното допълнително понижение на диастолното кръвно налягане в легнало положение е било 7 mm Hg. Тези допълнителни понижения на кръвното налягане са били от сходна величина с тези, наблюдавани при здрави доброволци, получаващи само sildenafil (вж. раздел 5.1.).

Sildenafil (100 mg) не е повлиял фармакокинетиката в равновесно състояние на HIV-протеазните инхибитори saquinavir и ritonavir, които са субстрати на CYP3A4.

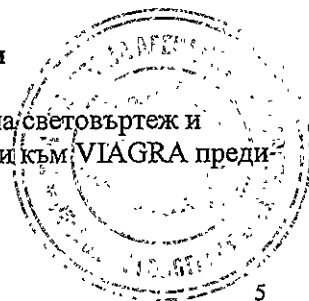
4.6. Бременност и кърмене

VIAGRA не е показана за употреба при жени.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са били наблюдавани никакви специфични странични явления след перорално приложение на sildenafil.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като в клинични проучвания със sildenafil се съобщава за поява на световъртеж и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към VIAGRA преди шофиране или работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции (с честота $\geq 1\%$) са били съобщавани при пациенти, лекувани с препоръчаните дози в плацебо контролирани клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са били леки до умерени, а тяхната честота и тежест са се увеличавали с нарастване на дозата. При проучвания с фиксирана доза, диспепсията (12%) и промените в зрението (11%) са били по-чести при 100 mg, отколкото при по-ниските дози. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били главоболие и зачервяване, вж. Таблица 1.

Много чести: $\geq 1/10$

Чести: $\geq 1/100$ и $\leq 1/10$

Нечести: $\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$

Редки: $\geq 1/10\,000$ и $\leq 1/1000$

Много редки: $\leq 1/10\,000$

Таблица 1			
Системно-органични класове по MedDRA	Нежелана лекарствена реакция	Sildenafil (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
Нарушения на нервната система			
Много чести	Главоболие	10.8	2.8
Чести	Виене на свят	2.9	1.0
Нарушения на окото			
Чести	Промени в зрението (засилено усещане за яркост, замъглено зрение)	2.5	0.4
Чести	Хроматопсия (леко и преходно, предимно промени в цветното зрение)	1.1	0.03
Сърдечни нарушения			
Чести	Палпитации	1.0	0.2
Съдови нарушения			
Много чести	Зачервяване	10.9	1.4
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			
Чести	Назална конгестия	2.1	0.3
Стомашно-чревни нарушения			
Чести	Диспепсия	3.0	0.4

Има съобщения за мускулни болки, когато sildenafil е прилаган по-често от препоръчителния интервал на дозиране.

При постмаркетингово наблюдение нечесто или рядко са съобщавани следните нежелани събития (Таблица 2):

Таблица 2	
Нарушения в имунната система	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на окото	Болка в очите, зачервени/кръвясали очи, не-артериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), ретинна съдова оклузия, дефекти в зрителното поле
Сърдечни нарушения	Тахикардия, камерна аритмия, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт (вж.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
VLAGRA® (Sildenafil) film-coated tablets 100 mg

	раздел 4.4)
Съдови нарушения	Хипотония (вж. раздел 4.4 и 4.5), хипертония, епистаксис, синкоп, мозъчно-съдов кръвоизлив, преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение (вж. раздел 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Удължена ерекция, приапизъм

4.9. Предозиране

В проучвания върху доброволци с еднократни дози до 800 mg нежеланите лекарствени реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но тяхната честота и тежест са били по-големи. Дози от 200 mg не са довели до повишение на ефективността, но честотата на нежеланите лекарствени реакции (главоболие, зачервяване, виене на свят, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нараствала.

В случай на предозиране стандартните медицински мероприятия трябва да бъдат съобразени с конкретните нужди. Хемодиализата не ускорява клирънса на sildenafil, тъй като той се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

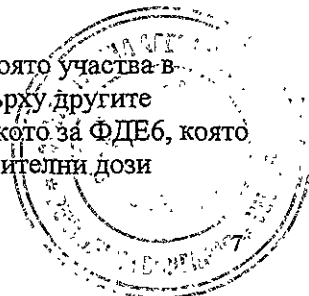
Фармакотерапевтична група: Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция.
АТС код: G04B E03.

Sildenafil служи за перорално лечение на еректилната дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява нарушената еректилна функция чрез увеличаване на кръвотока към пениса.

Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозното тяло по време на сексуална стимулация. След това NO активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ), а това води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозното тяло и приток на кръв към него.

Sildenafil е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Sildenafil има периферно място на действие върху ерекцията. Sildenafil няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксацията ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от sildenafil води до повишени нива на цГМФ в кавернозното тяло. Следователно, за да може sildenafil осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Проучванията *in vitro* са показали, че sildenafil е селективен за ФДЕ5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект върху ФДЕ5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. В максимални препоръчителни дози



селективността му е 80-кратно по-висока за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ1 и над 700-кратно по-висока, отколкото за ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По конкретно, sildenafil има 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Две клинични проучвания са били специално проведени, за да се оцени времето, което е необходимо, за да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация след прием на лекарството. В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) при пациенти, които са приели sildenafil на гладно, средният период до началото на ефекта при тези от тях, които са получили ерекция, характеризираща се с 60% ригидност (достатъчна за осъществяване на полов акт), е бил 25 минути (от 12 до 37 минути). В друго проучване с RigiScan sildenafil дори и 4-5 часа след приема е давал възможност за получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Sildenafil предизвиква леки и преходни понижения на кръвното налягане, които в мнозинството от случаите протичат без клинична симптоматика. Средната стойност на максималното понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение след перорален прием на 100 mg sildenafil е била 8.4 mm Hg. Съответната промяна в диастолното кръвно налягане в легнало положение е била 5.5 mm Hg. Тези понижения на кръвното налягане съответстват на вазодилатативния ефект на sildenafil, който вероятно се дължи на повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави доброволци единична перорална доза до 100 mg sildenafil не води до клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg sildenafil при 14 пациента с тежка ИБС (>70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолно налягане в покой са се понижили съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно белодробно налягане се е понижило с 9%. Sildenafil не е предизвикал промяна в сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стеснените коронарни артерии.

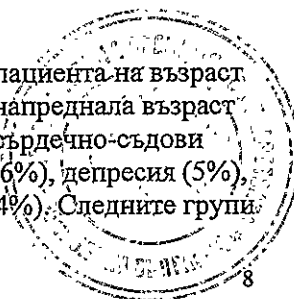
В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо тест с натоварване, при 144 пациента с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, които са провеждали редовна антиангинозна терапия (с изключение на нитрати), не са били установени клинично значими промени в продължителността на времето до поява на лимитираща стенокардия при употреба на sildenafil.

Един час след прием на 100 mg sildenafil при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови оттенъка на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема на лекарството ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на ФДЕб, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Sildenafil няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9) sildenafil (100 mg еднократна доза) не е довел до сигнификантни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

Не е била установена промяна в мотилитета или морфологията на сперматозоидите след единична перорална доза от 100 mg sildenafil при здрави доброволци.

Допълнителна информация за клинични проучвания

В клинични проучвания sildenafil е бил приложен при повече от 3000 пациента на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в напреднала възраст (21%), пациенти с хипертония (24%), захарен диабет (16%), ИБС и други сърдечно-съдови заболявания (14%), хиперлипидемия (14%), травми на гръбначния мозък (6%), депресия (5%), трансуретрална резекция на простатата (5%), радикална простатектомия (4%). Следните групи



не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните проучвания: пациенти с операция в малкия таз, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови проблеми (вж. раздел 4.3.).

В проучванията с фиксирани дози, процентът на пациентите, съобщаващи, че лечението е подобрило тяхната ерекция, е бил 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) спрямо 25% при плацебо. В контролирани клинични проучвания честотата на прекъсване на лечението със sildenafil е била ниска и подобна на тази при плацебо. За всички проучвания процентът на пациентите, съобщаващи за подобрене със sildenafil, е била, както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в напреднала възраст (67%), захарен диабет (59%), ИБС (69%), хипертония (68%), ТУРП (61%), радикална простатектомия (43%), травма на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). В дългосрочни проучвания безопасността и ефективността на sildenafil са се запазили.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Sildenafil се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 30 до 120 минути (средна стойност 60 минути) след перорален прием на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След перорален прием на sildenafil, AUC и C_{max} нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25-100 mg).

Когато sildenafil се вземе по време на хранене, скоростта на абсорбция намалява, като средното забавяне на t_{max} е 60 минути, а средното понижение на C_{max} е с 29%.

Разпределение:

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (V_d) на sildenafil е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След единична перорална доза от 100 mg средната максимална плазмена концентрация на sildenafil е приблизително 440 ng/ml (CV 40%). Тъй като sildenafil (и неговият основен циркулиращ N-дезметил метаболит) е свързан с плазмените белтъци в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на sildenafil в плазмата от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентрация.

При здрави доброволци, получаващи sildenafil (100 mg в еднократна доза), под 0.0002% (средно 188 ng) от приложената доза е била установена в еякулата 90 минути след приема.

Метаболизъм:

Sildenafil се метаболизира главно от изоензимите на чернодробните микrozоми CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният циркулиращ метаболит се получава в резултат на N-дезметилирането на sildenafil. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на този на sildenafil и *in vitro* мощност спрямо ФДЕ5 приблизително 50% от тази на изходното лекарствено вещество. Плазмените концентрации на метаболита са приблизително 40% от тези на sildenafil. N-дезметил метаболитът се метаболизира допълнително и има краен полуживот около 4 часа.

Елиминиране:

Тоталният телесен клирънс на sildenafil е 41 l/h с полуживот в крайна фаза 3 – 5 часа. След перорално или венозно 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 при специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст:



Здрави доброволци пациенти в напреднала възраст (на 65 или повече години) са имали намален клирънс на sildenafil, което е довело до плазмени концентрации на sildenafil и на активния N-дезметилиран метаболит по-високи с около 90% в сравнение с установените при здрави по-млади доброволци (18-45 години). Поради възрастови разлики в свързването с плазмените протеини, съответното увеличение на концентрациите на свободен sildenafil в плазмата е било с около 40%.

Бъбречна недостатъчност:

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на sildenafil е останала непроменена след прием на единична перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Поради високите индивидуални вариации, обаче, тези разлики не са били статистически значими. При доброволци с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min), клирънсът на sildenafil е бил намален, което е довело до средно нарастване на AUC и C_{max} със съответно 100% и 88%, в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това, стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали сигнификантно, съответно със 79% и 200%.

Чернодробна недостатъчност:

При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (А и В по Child-Pugh) клирънсът на sildenafil е бил намален, което е довело до нарастване на AUC (с 84%) и на C_{max} (с 47%), в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базиращи се на конвенционални проучвания върху фармакологична безопасност, токсичност при повтарящи се дози, генна токсичност, карциногенен потенциал и токсични ефекти върху репродукцията не показваха специфични рискове при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Помощни вещества

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

Филмово покритие: hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose, triacetin, indigo carmine aluminium lake (E132).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Неприложимо.

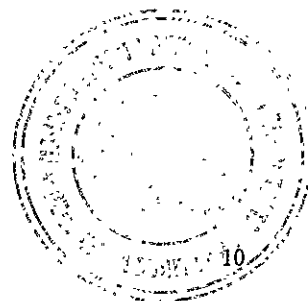
6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура не по-висока от 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел предпазване от влага.



6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/алуминиево фолио, съдържащи 1 или 4 таблетки, в картонени опаковки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

VIAGRA 100 mg - 9900004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

12.01.1999/26.05.2004

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

