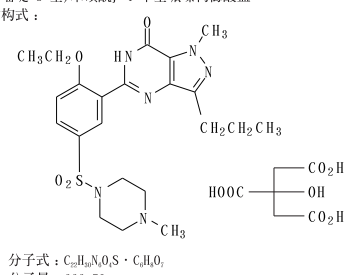
核准日期：2014年7月29日
修改日期：2014年9月24日 2015年4月7日 2015年6月8日 2016年3月21日 2017年3月3日 2018年11月2日 2019年4月15日 2019年12月1日
2020年1月13日 2020年7月7日 2021年3月11日 2021年4月2日 2021年10月6日 2022年12月14日

白云山® 金戈®

枸橼酸西地那非片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】
通用名称：枸橼酸西地那非片
商品名称：金戈
英文名称：Sildenafil Citrate Tablets
汉语拼音：Juyuansuan Xidinafei Pian
【成份】本品主要成份为枸橼酸西地那非。
化学名称：1-{4-乙氧基-3-(6，7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1氢-吡唑并[4,3d]嘧啶-5-基)苯磺酰}-4-甲基哌嗪枸橼酸盐。
化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$
分子量：666.70
【性状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。
【适应症】西地那非适用于治疗勃起功能障碍。
【规格】按$C_{22}H_{30}N_6O_4S$计 (1)25mg (2)50mg (3)100mg
【用法用量】

对大多数患者，推荐剂量为50mg，在性活动前约1小时按需服用；但在性活动前0.5~4小时内的任何时候服用均可。基于药效和耐受性，剂量可增加至100mg（最大推荐剂量）或降低至25mg。每日最多服用1次。在没有性刺激时，推荐剂量的西地那非不起作用。

下列因素与血浆西地那非水平（AUC）增加有关：年龄65岁以上（增加40%）、肝脏受损（如肝硬化，增加80%）、重度肾损害（肌酐清除率<30毫升/分，增加100%）、同时服用强效细胞色素P4503A4抑制剂（酮康唑、伊曲康唑（增加200%）、红霉素（增加182%）、沙奎那韦（增加210%））。由于血浆水平较高可能同时增加药效和不良事件发生率，故这些患者的起始剂量以25mg为宜。

一项在无HIV感染的健康受试者中进行的研究表明，利托那韦可使西地那非血药水平显著增高（AUC增加了11倍，见【药物相互作用】）。鉴于此，建议同时服用利托那韦的患者，每48小时内用药剂量最多不超过25mg。

西地那非可增强硝酸酯的降压作用，故服用任何剂型的一氧化氮供体和硝酸酯的患者，禁服西地那非。

需要合并使用西地那非与α受体阻滞剂时，西地那非治疗前，患者已应用α受体阻滞剂治疗达到稳定状态，而且西地那非应该从最低剂量开始服用（见【药物相互作用】）。
【不良反应】

说明书的其它章节会更加详细地讨论下列问题：

心血管【见警告-心血管】

勃起时间延长与阴茎异常勃起【见警告-勃起时间延长与阴茎异常勃起】

对眼睛的影响【见患者须知-对眼睛的影响】

听觉丧失【见患者须知-听觉丧失】

与α受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压【见注意事项-与α受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压】

与利托那韦合并用药导致的不良反应【见警告-与利托那韦合并用药导致的不良反应】

与其他PDE5抑制剂或其他勃起功能障碍治疗的联用【见注意事项-与其他PDE5抑制剂或其他勃起功能障碍治疗的联用】

对出血的影响【见注意事项-对出血的影响】

有关性传播疾病的患者咨询建议【见患者须知-有关性传播疾病的患者咨询建议】

临床试验报告的最常见的不良反应（>2%）包括头痛、潮红、消化不良、视力异常、鼻塞、背痛、肌痛、恶心、头晕和皮疹。

上市前的经验：

因为临床试验是在差异很大的条件下开展的，不能将在临床试验中观察到的一种药物的不良反应发生率，与在临床试验中另一种药物的不良反应发生率进行直接比较，也不能反映在临床实践中所观察到的发生率。

在全球范围的临床试验中，3700多名患者（年龄19~87岁）服用了西地那非。其中550多名患者的治疗时间在一年以上。

在安慰剂对照临床试验中，试验组因不良反应停药率（2.5%）较安慰剂组（2.3%）无显著差异。不良反应一般是短暂的、性质多为轻到中度。

在各种形式的临床试验中，试验组患者报告的不良事件通常相似。固定剂量试验中，某些不良事件的发生随剂量增加而增加。通常，灵活剂量试验更能反映药物的推荐剂量用法，试验中所见不良事件的性质与固定剂量试验相似。

固定剂量试验中，一些不良反应的发生率随剂量增高而增加。灵活剂量试验更能反映药物的推荐剂量用法，试验中所见不良反应的性质与固定剂量试验相似。当服用剂量高于推荐的剂量范围时，不良反应类似于下表1中所述，但一般会发生的更频繁。

表1.固定剂量II/III期临床试验中
≥2%患者报告、且试验组多于安慰剂组的不良反应

不良反应	25mg (n=312)	50mg (n=511)	100mg (n=506)	安慰剂组 (n=607)
头痛	16%	21%	28%	7%
潮红	10%	19%	18%	2%
消化不良	3%	9%	17%	2%
视觉异常*	1%	2%	11%	1%
鼻塞	4%	4%	9%	2%
背部疼痛	3%	4%	4%	2%
肌痛	2%	2%	4%	1%
恶心	2%	3%	3%	1%
头晕	3%	4%	3%	2%
皮疹	1%	2%	3%	1%

* 视觉异常：轻度到中度，一过性，主要表现为视物色淡，但也有对光的敏感增强或视物模糊。

在灵活剂量、安慰剂对照、为期2-26周的临床试验中，按推荐方法服用本品（按需服药），每周服用西地那非至少一次的患者报告了以下不良反应：

表2. 按需服药、灵活剂量II/III期临床试验中，
≥2%患者报告、且试验组多于安慰剂组的不良反应

不良反应	报告不良事件患者的百分比 试验组（N=734）	安慰剂组（N=725）
头痛	16%	4%
潮红	10%	1%
消化不良	7%	2%
鼻塞	4%	2%
视觉异常*	3%	0%
背部疼痛	2%	2%
头晕	2%	1%
皮疹	2%	1%

* 视觉异常：轻度和一过性的，主要表现为视物色淡，但也有对光的敏感增强或视物模糊。在这些试验中，只有一名患者因视觉异常而停药。

以下不良反应虽然发生率>2%，但试验组与安慰剂组发生率相同。它们是：呼吸道感染、背痛、流感症状和关节痛。

在固定剂量试验中，消化不良（17%）和视觉异常（11%）在100mg剂量组比低剂量组常见。超过推荐剂量范围时，不良事件的表现与前相似，但报告频度增加。

以下为对照临床试验中，发生率<2%的不良事件。尚不能肯定其发生是否由西地那非所致。在此包括了那些可能与用药相关的事件，但省略了轻微事件和不准确的报告。

全身反应：面部水肿、光敏反应、休克、乏力、疼痛、寒战、意外跌倒、腹痛、过敏反应、胸痛、意外损伤。

心血管系统：心绞痛、房室传导阻滞、偏头痛、晕厥、心动过速、心悸、低血压、体位性低血压、心肌缺血、脑血栓形成、心脏骤停、心力衰竭、心电图异常、心肌病。

消化系统：呕吐、舌炎、结肠炎、吞咽困难、胃炎、胃肠炎、食道炎、口腔炎、口干、肝功能异常、直肠出血、齿龈炎。

血液和淋巴系统：贫血和白细胞减少症。

代谢和营养：口渴、水肿、痛风、不稳定性糖尿病、高血糖、外周性水肿、高尿酸血症、低血糖反应、高钠血症。

骨骼肌肉系统：关节炎、关节病、肌痛、肌腱断裂、腱鞘炎、骨痛、肌无力、滑膜炎。

神经系统：共济失调、肌张力过高、神经痛、神经病变、感觉异常、震颤、眩晕、抑郁、失眠、嗜睡、异常梦、反射迟缓、感觉迟钝。

呼吸系统：哮喘、呼吸困难、喉炎、咽炎、鼻窦炎、支气管炎、痰多、咳嗽。

皮肤及其附属器：荨麻疹、单纯性疱疹、瘙痒、出汗、皮肤溃疡、接触性皮炎、剥脱性皮炎。

特殊感觉：突发听力减退或丧失、瞳孔扩大、结膜炎、畏光、耳鸣、眼痛、耳痛、眼出血、白内障、眼干。

泌尿生殖系统：膀胱炎、夜尿多、尿频、尿失禁、异常射精、生殖器水肿和缺乏性高潮、乳腺增大。

基于对照临床试验安全性数据库的分析显示，服用西地那非的患者是否同时服用抗高血压药物，所产生的不良反应没有显著差异。这是一个回顾性分析，不足以发现任何预先指定的不良反应的差别。

上市后的经验：

在批准上市后，使用西地那非期间发现下列不良反应。由于这些不良反应来自人群规模不确定的自发报告，因此难以可靠地估计这些不良反应的发生率以及与药物暴露之间的因果关系。选择纳入这些事件或是根据其严重性、报告频率、缺乏明确的选择原因，或是这些因素兼而有之。

心血管及脑血管系统　上市后曾报告下列与应用西地那非有时间联系的严重心血管，脑血管及血管不良事件：心肌梗死、心源性猝死、室性心律失常、脑出血、一过性脑缺血发作，高血压，蛛网膜下及脑内出血和肺出血。上述患者绝大多数（虽非全部）原已存在心血管危险因素。所报告的事件许多发生于性活动过程中或刚刚结束后；个别发生在服用西地那非后不久尚未进行性活动时。还有一些报告的事件发生在服药或性活动后几小时甚至几天。对于这些事件，尚无法确定它们是否直接与西地那非相关，还是与性活动、已存在的心血管疾病、上述因素的共同作用或其它因素有关（心血管方面的重要信息详见“警告”）。

在一项双盲安慰剂对照临床试验的分析中，共观察了安慰剂组超过700人/年和西地那非组超过1300人/年。分析表明，与安慰剂组相比，西地那非组的心肌梗死（MI）发病率或心血管疾病死亡率无差异。西地那非组和安慰剂组男性心肌梗死的发病率为1.1例每100人/年。西地那非组和安慰剂组男性心血管事件死亡率为0.3例每100人/年。

血液和淋巴系统：血管阻塞危象：在一个提早终止的，肺动脉高血压（PAH）继发镰状细胞病患者使用REVATIO（枸橼酸西地那非注射剂）的小规模研究中，患者使用西地那非后，发生血管阻塞危象需要住院的报告比安慰剂组更普遍。血管阻塞危象与接受枸橼酸西地那非片治疗的ED男性的临床相关性尚不清楚。

特殊感觉：

听觉：上市后有突发听力减退或丧失的个别病例报告，与使用PDE5抑制剂（包括枸橼酸西地那非片）有时间相关性。其中一些患者，可能存在引起耳科相关不良事件的基础疾病或其它因素，很多病例的随访信息有限。不能确定突发听力减退或丧失是否与使用枸橼酸西地那非片直接相关，是否与患者已存在听力丧失的危险因素相关，也无法判断以上两个因素的共同作用或者存在其它原因（见“【注意事项】/患者须知”部分）。

其他事件

上市后报告的其他与服用西地那非有时间联系、但未在上市前研究中出现的不良反应有：

神经系统：癫痫发作，癫痫复发，焦虑，短暂性全面遗忘症。

呼吸系统：鼻衄。

泌尿生殖系统：勃起时间延长、异常勃起和血尿。

视觉：复视、短暂视觉改失或视力下降、红眼或眼部充血、眼部烧灼感、眼部肿胀和压迫感、眼内压增高、视网膜血管病变或出血、玻璃体剥离、黄斑周围水肿等。

在PDE5抑制剂包括枸橼酸西地那非片的上市后应用中，均有与用药时间相关的非动脉性前部缺血性视神经病（NAION）的罕见报告。NAION是一种可引起视力下降包括永久性丧失的疾病，在大多数但非所有情况下，这些患者均具有潜在的患NAION的解剖或血管方面的基础或危险因素，包括但不限于：低杯盘比，年龄超过50岁，糖尿病，高血压，冠状动脉疾病，高脂血症和吸烟。（见“【注意事项】/患者须知”部分）。

血液淋巴系统：血管阻塞危象与接受枸橼酸西地那非片治疗的ED男性的临床相关性尚不清楚。

表3 按系统器官(SOC)和CIOMS频率分类的不良反应(ADR)，
在每个CIOMS频率和SOC分类中，ADR按照医学严重性递减排序

系统器官分类	很常见(≥1/10)	常见(≥1/1,00至<1/10)	少见(≥1/1,000至<1/100)	罕见(≥1/10,000至<1/1,000)
感染和侵染			鼻炎	
免疫系统异常			超敏反应	
神经系统异常	头痛	头晕	嗜睡	癫痫发作*，癫痫复发*，惊厥
眼睛异常		视物模糊，视觉异常，蓝视症	眼痛，畏光，闪光幻觉，色视症，眼球充血，视觉光亮	眼睛水肿，眼肿，眼干，眼睛疲劳，虹视，黄视症，红视症，眼睛异常，结膜充血，眼睛刺激，眼睛感觉异常，眼睑水肿
心脏异常			心动过速，心悸	
血管异常		潮热，潮红	低血压	
呼吸、胸廓和纵隔异常		鼻充血	鼻衄、鼻窦充血	咽喉发紧，鼻发干鼻水肿
胃肠道异常		恶心，消化不良	胃食管反流症，呕吐，上腹痛，口干	口腔感觉减退
皮肤和皮下组织异常			皮疹	
肌肉骨骼和结缔组织异常			肌痛 肢体疼痛	
生殖系统和乳房异常				异常勃起* 勃起时间延长
一般异常和给药部位情况			热感	易激惹
检查			心率加快	

*上市后监测到的ADR。

【禁忌】

硝酸酯类：由于已知的枸橼酸西地那非片对一氧化氮/cGMP途径的作用（见【药理毒理】），西地那非可增强硝酸酯的降压作用。故服用一氧化氮供体(例如任何形式的有机硝酸酯类或有机亚硝酸酯类)的患者，无论是规律服用或间断服用，均为禁忌症。

禁止PDE5抑制剂（包括西地那非）与鸟苷酸环化酶激动剂（例如利奥西呱）合用，因为这样可能会引起症状性低血压。

患者服用西地那非后，何时可以安全地服用硝酸酯类药物(如需要)目前尚不清楚。根据健康志愿者药代动力学资料，单剂口服100mg，24小时后血浆西地那非浓度约为2ng/ml（峰值血药浓度约为440ng/ml）（见【药代动力学】）。以下患者服药24小时后血浆西地那非浓度较健康志愿者高3~8倍：年龄65岁以上、肝损害(如肝硬化)、严重肾损害(肌酐清除率30ml/min以下)、同时服用细胞色素P4503A4的强抑制剂如红霉素等。尽管服药24小时后的西地那非血药浓度远远低于峰浓度，但尚不了解此时是否可以安全地服用硝酸酯类药物。

已知对本品中任何成份过敏的患者禁用。

警告

心血管：性活动对已有心血管疾病患者的心脏有潜在危险。因此，其心血管状态不宜进行性活动的患者一般不应使用包括西地那非在内的治疗勃起功能障碍的药物。

由于西地那非使体循环血管舒张，健康志愿者的仰卧位血压发生短暂的降低(平均最大降幅8.4/5.5mmHg)(见【药理毒理】)。通常在大多数患者，此种影响的结果可以不计，但医师开处方前仍要仔细斟酌这种血管舒张效应是否会给伴有心血管疾病的患者带来不良的后果，尤其是在性活动时。

有下列潜在疾病的患者对包括西地那非在内的血管扩张剂的作用可能尤为敏感——包括左心室流出道梗阻(如主动脉狭窄，特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄)和伴有血压自主控制严重损害的疾病。此类患者应谨慎用药。

目前，没有以下人群应用西地那非的安全性和有效性的临床对照试验资料。对此类患者，处方须谨慎：

最近6个月内曾有心肌梗死、休克或危及生命的心律失常的患者；

静息状态低血压(血压90/50mmHg以下)或高血压(血压170/110mmHg以上)的患者；

有心力衰竭或冠心病不稳定性心绞痛的患者；

色素视网膜炎的患者(少数此病患者有视网膜磷酸二酯酶的遗传性异常)。

镰状细胞性贫血或相关贫血患者。

勃起时间延长和阴茎异常勃起：国外批准枸橼酸西地那非片上市后，有少量勃起时间延长(超过4小时)和异常勃起(痛性勃起超过6小时)的报告。如持续勃起超过4小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。以下疾病患者慎用西地那非:阴茎解剖畸形(如阴茎偏曲，海绵体纤维化，Peyronie氏病)，易引起阴茎异常勃起的疾病(如镰状细胞性贫血、多发性骨髓瘤、白血病)。但是，目前尚无本品在镰状细胞贫血或相关贫血患者中的安全性或有效性的对照临床数据。

与利托那韦合并用药导致的不良反应：同时服用蛋白酶抑制剂利托那韦会显著增加西地那非的血药浓度(AUC增加11倍)。服用利托那韦的患者需慎用西地那非。有关高血药浓度西地那非对受试者影响的资料很有限，仅知道视觉异常在高剂量时更常见。某些服用高剂量西地那非(200~800mg)的健康受试者报告了血压下降、晕厥和勃起时间延长。为减少服用利托那韦的患者发生不良事件的可能性，建议减小其西地那非的用药剂量。

【注意事项】

一般事项　诊断勃起功能障碍的同时应明确其潜在的病因，进行全面的医学检查后确定适当的治疗方案。

在给患者应用西地那非之前，须注意以下一些重要问题：

与α受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压

α受体阻滞剂：PDE5（5型磷酸二酯酶）抑制剂与α受体阻滞剂合用时需谨慎。PDE5抑制剂（包括本品）与α受体阻滞剂同为血管扩张剂，都具有降低血压的作用。当合用血管扩张剂时，可以预期对血压的作用可能累加。在部分患者中，这两类药物合用可显著降低血压，导致低血压症状（如头晕、头昏、昏厥）（见【药物相互作用】）。

还应注意以下情况：

- 患者接受西地那非治疗前，应已经达到α受体阻滞剂治疗稳定状态。单独服用α受体阻滞剂治疗血流动力学不稳定的患者，合用PDE5抑制剂后发生低血压症状的风险增加。

- 接受α受体阻滞剂治疗已达稳定状态的患者，PDE5抑制剂应从最低剂量开始服用。

- 对于已经服用理想剂量PDE5抑制剂的患者，接受α受体阻滞剂治疗应从最低剂量开始。同时服用PDE5抑制剂，随着α受体阻滞剂剂量的逐步增加，可能进一步降低血压。

- 联合应用PDE5抑制剂与α受体阻滞剂的安全性可能受其它因素的影响，包括血管内容量不足和其它抗高血压药物。

降压药物：西地那非使体循环血管扩张，可能增强其它抗高血压药物的降压作用。

在主要的临床试验中包括了同时服用多种抗高血压药物的患者。另一个独立的药物相互作用研究显示，服用5mg或10mg氨氯地平的高血压患者加用枸橼酸西地那非片100mg量时，收缩压和舒张压平均进一步降低8mmHg和7mmHg（见【药物相互作用】）。

在三项药物相互作用的研究中，接受多沙唑嗪治疗达稳定状态的良性前列腺增生（BPH）患者同时服用α受体阻滞剂多沙唑嗪（4mg和8mg）和西地那非（25mg、50mg或100mg），在这些研究人群中，观察到仰卧位血压平均各进一步降低7/7mmHg、9/5mmHg和8/4mmHg，而立位血压平均各进一步降低6/6mmHg、11/4mmHg和4/5mmHg。如同时服用更大剂量西地那非和多沙唑嗪(4mg)，在服药后1~4小时内有个别患者出现体位性低血压症状的报告，包括头晕、头昏目眩，而无晕厥。给予α受体阻滞剂治疗的患者同时服用西地那非可能会在一些患者中引起低血压症状。因此，西地那非剂量如超过25mg，不应在服用α受体阻滞剂4小时之内服用。安全性数据库分析显示，西地那非与或不与降压药物同服，患者的副作用无差异。

上市后经验，有与西地那非相关的勃起时间延长和异常勃起的报告。如持续勃起超过4小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。与其他PDE5抑制剂或其他勃起功能障碍治疗合并用药；其他PDE5抑制剂，或含有西地那非的其他肺动脉高压（PAH）治疗药物（Revatio），或者其他勃起功能障碍的治疗方法与本品合用的安全性和有效性尚未经研究。此类联合用药可能会进一步降低血压。故不推荐联合使用。

对出血的影响：在曾服用枸橼酸西地那非片的患者中，曾有过上市后出血事件的报道。本品与这些事件之间的因果关系尚未确立。无论单独使用或与阿司匹林合用，枸橼酸西地那非片对人出血时间没有影响。然而，体外实验中，枸橼酸西地那非片增强硝普钠（一种一氧化氮供体）的抗人类血小板凝聚作用。此外，在麻醉下的家兔，肝素与西地那非合用对出血时间的延长有叠加作用，但未进行过类似的人体研究。目前未知枸橼酸西地那非片在出血性疾病患者和活动性消化道溃疡患者中的安全性。

患者须知

医生应给患者讲解禁止西地那非与硝酸酯同时服用（无论后者是规律还是间断用药）。

医生应告知患者，西地那非有增强α受体阻滞剂和其它抗高血压药物降压作用的潜在可能。同时服用西地那非和α受体阻滞剂可能会引起一些患者的低血压症状。需要合并使用西地那非与α受体阻滞剂时，西地那非治疗前，患者应已经达到α受体阻滞剂治疗稳定状态，并且西地那非应该从最低剂量开始服用。

医生应给患者讲解在已有心血管危险因素存在时，性活动对心脏有潜在的危险。在性活动开始时如出现心绞痛、头晕、恶心等症状，须终止性活动，并与医生讨论这些情况。

对眼睛的影响：医生应告知患者，若出现单眼或双眼突然视力丧失，应立即停止服用所有5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂，包括枸橼酸西地那非片，并向医生咨询。该情况可能是非动脉性前部缺血性视神经病（NAION）的表现，NAION是可引起视力下降包括永久性丧失的一种疾病，在所有PDE5抑制剂的上市后应用中均有与用药时间相关的NAION的罕见报告。一项观察性病例交叉研究通过与之前一段时间内使用PDE5抑制剂相比，评估了在刚刚发生NAION前（5个半衰期之内）使用PDE5抑制剂类药物时发生NAION的风险。结果显示，NAION的风险增加了大约2倍，风险估计值为2.15（95% CI 1.06，4.34）。一项类似研究报告了一致结果，风险估计值为2.27（95% CI 0.99，5.20）。NAION的其他风险因素（例如视神经盘“拥挤”）可能参与这些研究中发生的NAION。上市后的罕见报告以及观察性研究中PDE5抑制剂使用与NAION的相关性均未证实PDE5抑制剂使用与NAION之间存在因果关系（见“【不良反应】/上市后经验”部分）。已发表的文献资料显示，在普通人群中，NAION的年发病率为每10万男性（≥50岁）中2.5~11.8个病例。若发生突然视力丧失，应建议患者停止服用西地那非并且立刻咨询医师。对于伴有潜在NAION风险因素的患者，医生应考虑其是否会因为使用PDE5抑制剂而受到不良影响。已经发生过NAION的个体，NAION再发的风险增高。医生应告知曾发生过单眼NAION的患者:不论血管扩张药物如PDE5抑制剂是否会对他们有不良影响，他们再次发生NAION的风险都会增加。在这些患者中，仅在预期获益超过风险的情况下，才应谨慎使用PDE5抑制剂（包括西地那非）。视神经盘“拥挤”患者的NAION风险也被认为较一般人群更高，但是，证据尚不足以支持应根据这种少见疾病筛选PDE5抑制剂（包括本品）的潜在使用者。

对于色素性视网膜炎患者（其中少部分患者患有视黄醛磷酸二酯酶遗传病），目前尚无本品的安全性或有效性的对照临床数据。

不能确定这些事件与应用PDE5抑制剂直接相关或与其他因素有关。医生应告知曾发生过单眼NAION的患者:不论血管扩张药物如PDE5抑制剂是否会对他们有不良影响（见“【不良反应】/上市后经验/特殊感觉”部分），他们再次发生NAION的风险都会增加。

听力丧失：医生应告知患者，如果突然发生听力减退或丧失，应停止服用PDE5抑制剂（包括本品），并尽快就医。此类事件可伴随耳鸣和头晕，据报导与服用PDE5抑制剂（包括枸橼酸西地那非片）有时间相关性。但不能确定此类事件是否与使用PDE5抑制剂或其它因素有直接关系（见“【不良反应】/上市前经验部分及上市后经验”部分）。

医生应警告患者：国外批准枸橼酸西地那非片上市后，有少量勃起时间延长（超过4小时）和异常勃起（痛性勃起超过6小时）的报告。如持续勃起超过4小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。

医生应告知患者，本品不应与其它PDE5抑制剂合用。本品与其它PDE5抑制剂合用的安全性和有效性尚未经研究。

有关性传播疾病的患者咨询建议:西地那非对性传播疾病无保护作用。应酌情告知患者预防性传播疾病（包括人类免疫缺陷病毒，HIV）的措施。

对驾驶和使用机器能力的影响

由于在西地那非临床研究中曾报告了头晕和视觉改变，故患者应在驾驶和操作机器前了解其可能对西地那非产生的反应。目前尚未研究西地那非对驾驶和使用机器能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】西地那非不适用于妇女。

【儿童用药】西地那非不适用于新生儿、儿童。

【老年用药】

健康老年志愿者(≥65岁)的西地那非清除率降低(见“【药代动力学】：特殊人群的药代动力学”）。鉴于血药浓度较高可能同时增加疗效和不良事件的发生，故起始剂量以25mg为宜(见【用法用量】)。

【药物相互作用】

其他药物对西地那非的作用

体外实验：枸橼酸西地那非片代谢主要通过细胞色素P450(CYP)3A4（主要途径）和2C9（次要途径）。故这些同功酶的抑制剂会降低西地那非的清除，而这些同功酶的诱导剂会增加西地那非的清除。红霉素或CYP3A4的强效抑制剂（如沙奎那韦、酮康唑、伊曲康唑）以及CYP的非特异性抑制物如西咪替丁，与西地那非合用时，与西地那非血浆水平升高相关。

体内试验：健康志愿者同时服用枸橼酸西地那非片50mg和西咪替丁（一种非特异性细胞色素P450抑制剂）800mg，导致血浆西地那非浓度增高56%。

当单剂西地那非100mg与CYP3A4的中等抑制剂红霉素（500mg一日两次，共5天达到稳态）合用时，西地那非的药时曲线下面积（AUC）升高182%。此外，在健康男性志愿者进行的一项研究中，当HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦（另一种CYP4503A4抑制剂）达稳态时（1200mg，一日三次），服用单剂100mg西地那非则后者的Cmax提高140%，AUC增加210%。西地那非不影响沙奎那韦的药代动力学。酮康唑和伊曲康唑等更强效的CYP4503A4抑制剂，上述作用可能更大。临床试验的人群药代动力数据亦表明，当与CYP4503A4抑制剂（如酮康唑、红霉素、西咪替丁）合用时，西地那非的清除率降低（见【用法用量】）。

在健康男性志愿者进行的另一项研究中，当HIV蛋白酶抑制剂利托那韦（为CYP450的高效抑制剂）达稳态时（500mg，一日两次），单剂服用100mg西地那非则后者Cmax提高300%（4倍），AUC增加1000%（11倍）。服药24小时后，血浆西地那非浓度仍接近200ng/ml，而单用西地那非时仅约5ng/ml。这与利托那韦对很多CYP450底物有显著作用一致。枸橼酸西地那非片不影响利托那韦的药代动力学（见【用法用量】）。

虽然没有研究西地那非与其他蛋白酶抑制剂合用后的相互作用，但可以预测合用后会提高西地那非的血浆浓度水平。

一项男性健康志愿者的研究发现，联合应用稳态剂量的西地那非（80mg，每日三次）与稳态剂量的内皮素受体拮抗剂波生坦（125mg，每日两次，一种CYP3A4、CYP2C9的中等强度诱导剂，也可能是细胞色素P4502C19的中等强度诱导剂），西地那非AUC下降63%，西地那非Cmax下降55%。西地那非可使波生坦的AUC增加50%，Cmax提高42%。可以预测，同时服用强效CYP3A4诱导剂如利福平会引起血浆西地那非水平更多地下降。

单剂抗酸药（氢氧化镁/氢氧化铝）对枸橼酸西地那非片的生物利用度没有影响。

在健康男性志愿者中，尚无证据表明阿奇霉素（每天500mg，共3天）会影响西地那非或其主要循环代谢产物的AUC、Cmax、Tmax、清除速率常数或半衰期。

临床试验中患者的药代动力学数据显示，CYP4502C9抑制剂（如甲苯磺丁脲,华法林）、CYP4502D6抑制剂（如选择性5－羟色胺再摄取抑制剂，三环抗抑郁药）、噻嗪类药物及噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道阻滞剂等，对西地那非的药代动力学没有影响。祥利尿剂和保钾利尿剂可使西地那非活性代谢产物（N－去甲基西地那非）的AUC增加62%，而非选择性β－受体阻滞剂使其增加102%。这些对西地那非代谢产物的影响不会引起临床变化。

西地那非对其他药物的作用

体外实验：枸橼酸西地那非片是一种细胞色素P4501A2、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4（IC_{50}>150μM）的弱抑制剂。由于服用推荐剂量西地那非后其血浆峰浓度约为1μM，故西地那非不会改变这些同功酶作用底物的清除。

体内试验：高血压患者同时服用西地那非（100mg）和氨氯地平5mg或10mg，仰卧位收缩压平均进一步降低8mmHg，舒张压平均进一步降低7mmHg。

未发现经CYP4502C9代谢的甲苯磺丁脲（250mg）和华法林（40mg）与西地那非有明显的相互作用。

西地那非（50mg）不增加阿司匹林（150mg）所致的出血时间延长。

西地那非与酒精同服时对血压的影响

健康志愿者平均最大血浆酒精浓度为0.08%时，西地那非（50mg）不增强酒精（0.5g/kg）的降压作用。酒精单用时收缩压最大降低17.4mmHg，而当同时服用西地那非时收缩压最大降低18.5mmHg。酒精单用时舒张压最大降低11.1mmHg，而当同时服用西地那非时舒张压最大降低17.2mmHg。未见体位性头晕或体位性低血压的报告。该试验未评估西地那非最大推荐剂量100mg。

一项健康男性志愿者的研究表明：西地那非（100mg）不影响HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦和利托那韦稳态时的药代动力学，后两者都是CYP4503A4的底物。

稳态剂量的西地那非（80mg，每日三次）引起波生坦（125mg，每日两次）的AUC增加50%，Cmax提高42%。

合并服用硝酸甘油时西地那非对血压的影响

健康志愿者单剂量口服西地那非100mg的药动学试验表明，24h后血浆中西地那非的含量约为2ng/mL（峰浓度约为440ng/mL）。对于年龄大于65岁，肝损害（如肝硬化），严重肾损害（清除率<30mL/min），同时服用红霉素或CYP3A4强抑制剂的患者，服用24h后血浆中西地那非的含量较健康志愿者高3-8倍。尽管24h后血浆中西地那非的含量远低于峰浓度，同时服用硝酸盐类的安全性尚未可知。

同时服用α受体阻断剂时西地那非对血压的影响

在三项药物相互作用的研究中，接受多沙唑嗪治疗达稳定状态的良性前列腺增生（BPH）患者同时服用α受体阻滞剂多沙唑嗪（4mg和8mg）和西地那非（25mg、50mg或100mg），在这些研究人群中，观察到仰卧位血压平均各进一步降低7/7mmHg、9/5mmHg和8/4mmHg，而立位血压平均各进一步降低6/6mmHg、11/4mmHg和4/5mmHg。如同时服用更大剂量西地那非和多沙唑嗪（4mg），在服药后1~4小时内有个别患者出现体位性低血压症状的报告，包括头晕、头晕目眩，而无晕厥。给予α受体阻滞剂治疗的患者同时服用西地那非可能会在一些患者中引起低血压症状。因此，西地那非剂量如超过25mg，不应在服用α受体阻滞剂4小时之内服用。安全性数据库分析显示，西地那非与或不与降压药物同服，患者的副作用无差异。

三项双盲、安慰剂对照，随机，双交叉试验评估了西地那非与一种α肾上腺素能阻滞剂——多沙唑嗪的相互作用。

研究1：西地那非和多沙唑嗪

一项双周期交叉单剂量口服100mg西地那非或安慰剂的试验纳入4名患良性前列腺增生的健康男性。受试者至少连续14天服用多沙唑嗪，之后同时服用100mg西地那非或安慰剂。综合这4位受试者的数据（详见下表），西地那非的剂量减至25mg。之后，17名受试者服用25mg西地那非或安慰剂并同时服用多沙唑嗪4mg（15名）或8mg（2名）。受试者平均年龄为66.5岁。

17名服用25mg西地那非或安慰剂的受试者，扣除安慰剂后收缩压基线(95% CI)平均最大降低值如下：

扣除安慰剂后收缩压基线平均最大降低值(mm Hg)	枸橼酸西地那非片25mg
平躺	7.4(-0.9,15.7)
直立	6.0(-0.8,12.8)

同时服用25mg西地那非或安慰剂加多沙唑嗪的受试者，直立收缩压相对基线的平均变化值如图1所示。

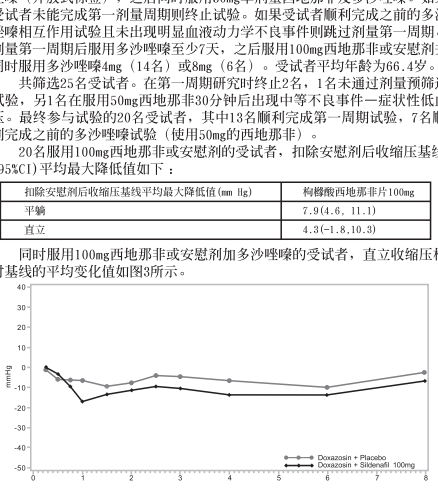


图1 平均直立收缩压的基线值变化

给西地那非或安慰剂前或给药后15min、30min、45min、1、1.5、2、2.5、3、4、6和8h测量血压。极端值定义为有一个或多个时间点的直立收缩压<85mmHg或直立收缩压较基线降低>30mmHg。服用25mg西地那非的受试者的直立收缩压均不低于85mmHg。该组未见与血压相关的严重不良事件的报告。

该试验第一部分服用100mg西地那非的4名受试者，有一例与血压相关的严重不良反应事件（服药35分钟后出现体位性低血压并持续8小时），两例可能与血压相关的轻度不良反应（服药后1小时出现头晕、头痛及疲劳，服药后4小时出现头晕、头昏目眩、恶心）。未有晕厥报告。4名受试者卧位和直立收缩压的平均最大基线降低值分别是14.8mmHg和21.5mmHg。其中有2名的直立收缩压<85mmHg，1名是低基线直立收缩压，另1名是基线直立性低血压。

研究2：西地那非和多沙唑嗪

一项双周期交叉单剂量口服50mg西地那非或安慰剂的试验纳入20名患良性前列腺增生的健康男性。受试者至少连续14天服用多沙唑嗪，之后同时服用50mg西地那非或安慰剂。多沙唑嗪剂量为4mg（17名）或8mg（3名）。受试者平均年龄为63.9岁。

20名受试者服用50mg西地那非，但只有19名服用安慰剂。一名患者因为出现低血压不良事件而终止了试验，该患者在试验期间服用一种强力扩血管剂来诺地尔。

19名服用西地那非或安慰剂的受试者，扣除安慰剂后收缩压基线(95% CI)平均最大降低值如下：

扣除安慰剂后收缩压基线平均最大降低值(mm Hg)	枸橼酸西地那非片50mg(95% CI)
平躺	9.08(5.48,12.68)
直立	11.62(7.34,15.90)

同时服用50mg西地那非或安慰剂加多沙唑嗪的受试者，直立收缩压相对基线的平均变化值如图2所示。

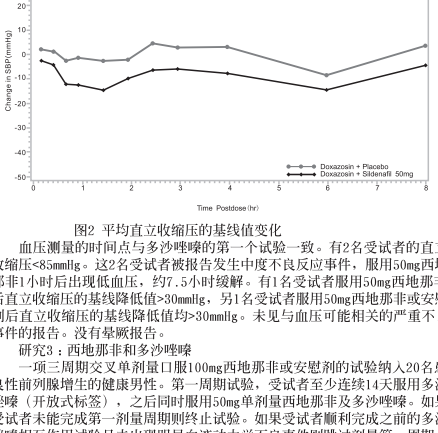


图2 平均直立收缩压的基线值变化

血压测量的时间点与多沙唑嗪的第一个试验一致。有2名受试者的直立收缩压<85mmHg。这2名受试者被报告发生中度不良反应事件，服用50mg西地那非1小时后出现低血压，约7.5小时缓解。有1名受试者服用50mg西地那非后直立收缩压的基线降低值>30mmHg，另1名受试者服用50mg西地那非或安慰剂后直立收缩压的基线降低值均>30mmHg。未见与血压可能相关的严重不良事件的报告。没有晕厥报告。

研究3：西地那非和多沙唑嗪

一项三周期交叉单剂量口服100mg西地那非或安慰剂的试验纳入20名患良性前列腺增生的健康男性。第一周期试验，受试者至少连续14天服用多沙唑嗪（开放式标签），之后同时服用50mg单剂量西地那非及多沙唑嗪。如果受试者未能完成第一剂量周期则终止试验。如果受试者顺利完成之前的多沙唑嗪相互作用试验且未出现明显血液动力学不良事件则跳过剂量第一周期。剂量第一周期后服用多沙唑嗪至少7天，之后服用100mg西地那非或安慰剂并同时服用多沙唑嗪4mg（14名）或8mg（6名）。受试者平均年龄为66.4岁。

共筛选25名受试者。在第一周期研究时终止2名，1名未通过剂量预筛选试验，另1名在服用50mg西地那非30分钟后出现中等不良事件－症状性低血压。最终参与试验的20名受试者，其中13名顺利完成第一周期试验，7名顺利完成之前的多沙唑嗪试验（使用50mg的西地那非）。

20名服用100mg西地那非或安慰剂的受试者，扣除安慰剂后收缩压基线(95%CI)平均最大降低值如下：

扣除安慰剂后收缩压基线平均最大降低值(mm Hg)	枸橼酸西地那非片100mg
平躺	7.9(4.6, 11.1)
直立	4.3(-1.8,10.3)

同时服用100mg西地那非或安慰剂加多沙唑嗪的受试者，直立收缩压相对基线的平均变化值如图3所示。

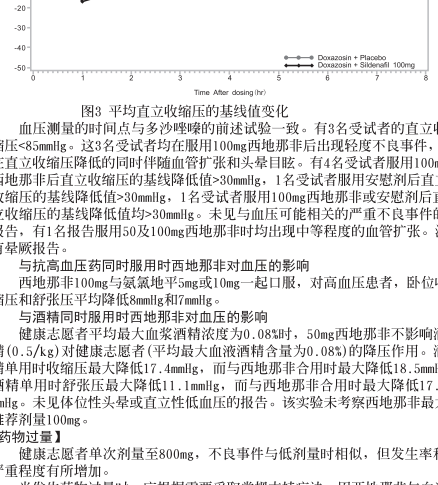


图3 平均直立收缩压的基线值变化

血压测量的时间点与多沙唑嗪的前述试验一致。有3名受试者的直立收缩压<85mmHg。这3名受试者均在服用100mg西地那非后出现轻度不良事件，在直立收缩压降低的同时伴随血管扩张和头晕目眩。有4名受试者服用100mg西地那非后直立收缩压的基线降低值>30mmHg，1名受试者服用安慰剂后直立收缩压的基线降低值>30mmHg，1名受试者服用100mg西地那非或安慰剂后直立收缩压的基线降低值均>30mmHg。未见与血压可能相关的严重不良事件的报告，有1名报告服用50及100mg西地那非时均出现中等程度的血管扩张。没有晕厥报告。

与抗高血压药同时服用时西地那非对血压的影响

西地那非100mg与氨氯地平5mg或10mg一起口服，对高血压患者，卧位收缩压和舒张压平均降低8mmHg和7mmHg。

与酒精同时服用时西地那非对血压的影响

健康志愿者平均最大血浆酒精浓度为0.08%时，50mg西地那非不影响酒精(0.5/kg)对健康志愿者(平均最大血液酒精含量为0.08%)的降压作用。酒精单用时收缩压最大降低17.4mmHg，而与西地那非合用时最大降低18.5mmHg。酒精单用时舒张压最大降低11.1mmHg，而与西地那非合用时最大降低17.2mmHg。未见体位性头晕或直立性低血压的报告。该实验未考察西地那非最大推荐剂量100mg。

【药物过量】

健康志愿者单次剂量至800mg，不良事件与低剂量时相似，但发生率和严重程度有所增加。

当发生药物过量时，应根据需要采取常规支持疗法。因西地那非与血浆蛋白结合率高，且不从尿中清除，故肾脏透析不会增加清除率。

【药理毒理】

药理作用

本品是治疗勃起功能障碍的口服药物。它是西地那非的枸橼酸盐，一种环磷酸鸟苷(cGMP)特异的5型磷酸二酯酶(PDE_5)的选择性抑制剂。

作用机制

阴茎勃起的生理机制涉及性刺激过程中阴茎海绵体内一氧化氮(NO)的释放。NO激活鸟苷酸环化酶，导致环磷酸鸟苷(cGMP)水平增高，使得海绵体内平滑肌松弛，血液流入。西地那非对离体人海绵体无直接松弛作用，但能够通过抑制海绵体内分解cGMP的5型磷酸二酯酶(PDE_5)来增强一氧化氮(NO)的作用。当性刺激引起局部NO释放时，西地那非抑制PDE_5可增加海绵体内cGMP水平，松弛平滑肌，血液流入海绵体。在没有性刺激时，推荐剂量的西地那非不起作用。

体外实验显示西地那非对PDE_5具有选择性。它对PDE_5的作用远较对其他已知的磷酸二酯酶强（是对PDE_6作用的10倍，对PDE_1作用的80多倍、对PDE_2、PDE_3、PDE_4、PDE_7、PDE_8、PDE_9、PDE_{10}、PDE_{11}作用的700多倍）。西地那非对PDE_5的选择性大约为对PDE_3的4000倍，由于后者与心肌收缩力的控制有关，故该特点有重要的意义。西地那非对PDE_5的作用约是对PDE_6作用的10倍。PDE_6是存在于视网膜中的一种酶，与视网膜的光转化通路有关。西地那非对PDE_6的选择性相对较低是它在高剂量或高血浆浓度时出现色觉异常的原因。

除人海绵体平滑肌外，在血小板、血管和内脏平滑肌以及骨骼肌内也发现低浓度的PDE_5存在。西地那非对这些组织中PDE_5的抑制，可能是其增强一氧化氮的抗血小板聚集作用(体外实验)、抑制血小板血栓形成(体内实验)以及舒张外周动静脉(体内实验)的基础。

西地那非对勃起反应的作用：对器质性或心理性勃起功能障碍患者进行的8个双盲、安慰剂交叉对照试验中，经硬度计测量勃起硬度和持续时间发现：服用西地那非后，性刺激引起的勃起较安慰剂组有改善。大多数试验在服药后约60分钟评估西地那非的药效。经硬度计测量发现，勃起反应一般随西地那非剂量和血浆浓度的增加而增强。一项测定药效持续时间的试验显示，药效可持续至4小时，但反应较2小时时弱。

西地那非对血压的影响：健康男性志愿者单剂口服西地那非100mg，导致坐位血压下降(收缩压/舒张压平均最大降幅8.3/5.3mmHg)。服药后1-2小时坐位血压下降最明显，服药后8小时则与安慰剂组无差别。25mg、50mg或100mg西地那非对血压的影响相似，故在此剂量范围内，这一作用与药物剂量和血药浓度无关。在同时服用硝酸酯类药物的患者这种作用更大(见【禁忌】)。

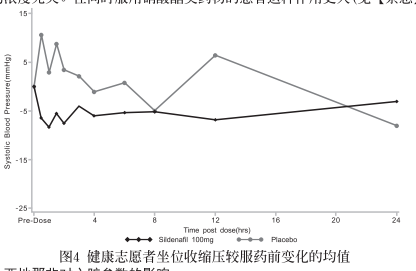


图4 健康志愿者坐位收缩压较服药前变化的均值

西地那非对心脏参数的影响

正常男性志愿者单剂口服本品至100mg，未发生有临床意义的心电图改变。

相关的研究提供了西地那非对心输出量影响的资料。在一个小规模的开放性、非对照前期试验中，8位稳定性缺血性心脏病患者在Swan-Ganz导管监测下，分4次静脉注射了总量为40mg的西地那非。该试验结果见表4。静息状态下，患者的收缩和舒张血压较基线时分别下降了7%和10%。静息右心房压、肺动脉压、肺动脉楔压和心输出量分别平均下降28%、28%、20%和7%。尽管此静脉注射剂量下的血药浓度较健康男性志愿者单剂口服100mg西地那非的平均峰值血药浓度高2-5倍，但上述患者运动时的血流动力学应答仍存在。

表4 稳定性缺血性心脏病患者
静脉注射西地那非40mg后的血流动力学资料

均值±标准差	静息状态				活动4分钟后			
	例数	基线	例数	西地那非	例数	基线	例数	西地那非
肺动脉楔压(毫米汞柱)	8	8.1±5.1	8	6.5±4.3	8	30.6±13.7	8	27.8±15.3
平均肺动脉压(毫米汞柱)	8	16.7±4	8	12.1±3.9	8	39.4±12.9	8	31.7±13.2
平均右房压(毫米汞柱)	7	5.7±3.7	8	4.1±3.7	–	–	–	–
收缩血压(毫米汞柱)	8	150.4±12.4	8	140.6±16.5	8	199.5±37.4	8	187.8±30.0
舒张血压(毫米汞柱)	8	73.6±7.8	8	65.9±10	8	84.6±9.7	8	79.5±9.4
心输出量(升/分)	8	5.6±0.9	8	5.2±1.1	8	11.5±2.4	8	10.2±3.5
心率(次/分)	8	67±11.1	8	66.9±12	8	101.9±11.6	8	99.0±20.4

在一项血液动力学影响研究中，14名严重冠状动脉疾病(CAD)患者(至少一条冠状动脉狭窄>70%)单次口服100mg西地那非后，平均静息收缩压和舒张压分别比基线降低7%和6%。平均肺收缩压降低9%。未提示西地那非对心输出量有影响，也不会损害通过狭窄冠状动脉的血流，从而可改善(约13%)腺苷诱导的冠状动脉血流储备(在狭窄动脉和对照动脉)。

在一项双盲试验中，144例未接受长期口服硝酸盐治疗的勃起功能障碍伴运动限制性慢性心绞痛患者在进行运动试验前1小时随机给予单剂量安慰剂或100mg西地那非。与服用单剂安慰剂相比，服用单剂100mg西地那非的可评估患者在平板运动试验中的持续时间达到有统计学意义的显著延长(19.9秒；95%置信区间：0.9-38.9秒)。主要终点指标为可评价人群中限制性心绞痛发作的时间。西地那非组(N=70)和安慰组的限制性心绞痛平均发作时间(通过基线调整)分别为423.6秒和403.7秒。这一结果证明西地那非对于主要终点的影响统计学上不劣于安慰剂。

在患有勃起功能障碍和动脉高压并同时服用两种或多种降压药的男性患者(N=568)人群中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的灵活剂量研究(西地那非最大剂量为100mg)。西地那非可改善71%男性的勃起情况，而安慰剂组仅为18%；西地那非组62%的性交尝试获得成功，而安慰剂组仅为26%。不良事件发生率与在其他患者人群，以及服用3种或更多种降压药的受试者人群中观察到的结果一致。

西地那非对视觉的影响：单剂口服100mg和200mg药物后，经Farnsworth-Munsell-100色调检查发现有一过性蓝/绿颜色辨别异常，其发生与剂量相关；峰效应时间接近血药浓度峰值时间。这一现象与该药物对PDE_6的抑制作用一致。PDE_6参与视网膜中的光传导。研究表明，服用2倍于最大推荐剂量的药物时，本品对视力、眼压和视乳头大小无影响。

在一项针对已确诊患有早期年龄相关性黄斑部变性患者(n=9)的安慰剂对照、交叉性研究中，西地那非（单剂，100mg）耐受良好，并在视觉测试(视觉灵敏度、阿姆斯勒方格表、辨色能力、交通灯模拟、Humphrey视野分析仪和光应力)中未发现显著的临床变化。

疗效

已在最长为期6个月的21项随机、双盲、安慰剂对照试验中评估西地那非的疗效和安全性。有超过3000名19-87岁ED患者(包括器质性、心理性和混合性)服用西地那非。通过总体评估问题、勃起情况日记以及国际勃起功能指数问卷(IIEF，经验证的性功能调查问卷)和伴侣调查问卷评估疗效。

在全部21项研究以及长期扩展研究(为期1年)中，根据达到和维持性交所需勃起的能力，验证了西地那非的疗效。在固定剂量研究中，报告治疗后勃起功能改善的患者比例分别为62%(25mg)、74%(50mg)和82%(100mg)，而安慰剂组则为25%。除了改善勃起功能外，IIEF分析表明西地那非治疗还可改善性高潮水平、提高性交满意度和总体满意度。

在所有研究中，报告西地那非有改善作用的患者中，59%为糖尿病患者，43%为根治性前列腺切除术患者，83%为脊髓损伤患者(安慰剂组则分别为16%、15%和12%)。

毒理研究

遗传毒性：西地那非在以下检测中均为阴性：细菌和中国仓鼠卵巢细胞的体外致突变实验、体外人类淋巴细胞遗传毒实验和在体小鼠微核实验。

生殖毒性：雌性大鼠给药36天、雄性大鼠给药102天，高达60mg/kg体重/天的西地那非(该剂量所达到的AUC值为人类男性AUC的25倍以上)，未见生殖毒性。健康志愿者单剂口服西地那非100mg后，精子的活动力和形态未受影响。

在器官形成阶段大鼠和家兔接受高达200mg/kg体重/天西地那非，未见致畸性、胚胎毒性或胎儿毒性的证据。此剂量按mg/m²计算，分别相当于50kg受试者MRHD的20倍和40倍。在大鼠产前和产后的发育实验中，给药36天，安全剂量(NOAEL)为30mg/kg体重/天。非妊娠大鼠在这一剂量下的AUC约为人类AUC的20倍。对妊娠或哺乳期妇女没有进行充分和严格对照的西地那非试验。

致癌性：雄性和雌性大鼠西地那非给药24个月，用药剂量分别使其体内的非结合西地那非及其主要代谢产物的总药时曲线下面积(AUCs)达到男性服用人类最大推荐剂量(MRHD)100mg时这一指标的29倍和42倍时，未见致癌性。小鼠西地那非给药18-21个月，当剂量高达10mg/kg体重/天(最大耐受剂量(MTD))，即按mg/m²计算约为MRHD的0.6倍时，未见致癌性。

【药代动力学】

枸橼酸西地那非片口服后吸收迅速，绝对生物利用度约为41%(25-63%)。其药代动力学参数在推荐剂量范围内与剂量成比例。清除以肝脏代谢为主(细胞色素P450同功酶3A4途径)，生成一有活性的代谢产物，其性质与西地那非近似。细胞色素P450同功酶3A4(CYP4503A4)的强效抑制剂(如红霉素、酮康唑、伊曲康唑)以及细胞色素P450(CYP450)的非特异性抑制物如西咪替丁与西地那非合用时，可能会导致西地那非血浆水平升高(见【用法用量】)。西地那非及其代谢产物的消除半衰期约为4小时。

健康男性志愿者单剂口服西地那非100mg后，平均血药浓度如图5：

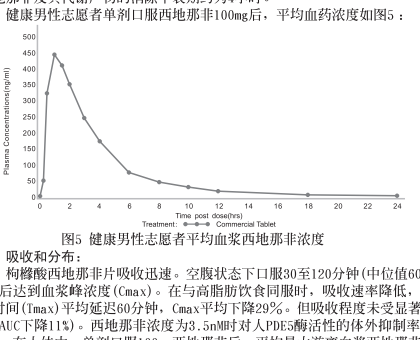


图5 健康男性志愿者平均血浆西地那非浓度

吸收和分布：

枸橼酸西地那非片吸收迅速。空腹状态下口服30至120分钟(中位值60分钟)后达到血浆峰浓度(Cmax)。在与高脂肪饮食同服时，吸收速率降低，达峰时间(Tmax)平均延迟60分钟，Cmax平均下降29%。但吸收程度未受显著影响(AUC下降11%)。西地那非浓度为3.5nM时对人PDE5酶活性的体外抑制率达50%。在人体中，单剂口服100mg西地那非后，平均最大游离血浆西地那非浓度约为18ng/mL或38nM。西地那非的平均稳态分布容积(Vss)为105升，说明其在组织中有分布。西地那非及其主要循环代谢产物(N－去甲基化物)均有大约96%与血浆蛋白结合。蛋白结合率与药物总浓度无关。据健康志愿者服药90分钟后精液检查的结果，可推知患者服药后精液中西地那非的量不足服药剂量的0.001%。

代谢和排泄：

西地那非主要通过肝脏的微粒体酶细胞色素P4503A4(主要途径)和细胞色素P4502C9(次要途径)清除。主要循环代谢产物是西地那非的N－去甲基化物，后者将被进一步的代谢。N－去甲基化代谢产物具有与西地那非相似的PDE选择性，在体外，它对PDE_5的作用强度约为西地那非的50%。此代谢产物的血浆浓度约为西地那非的40%，故西地那非的药理作用大约有20%来自于其代谢产物。N-去甲基化代谢产物被进一步代谢，其终末半衰期约为4小时。

西地那非的全身清除率为41L/h，终末半衰期为3-5小时。口服或静脉给药后，西地那非主要以代谢产物的形式从粪便中排泄(约为口服剂量的80%)，一小部分从尿中排泄(约为口服剂量的13%)。通过人群药代动力学研究得到的患者药代动力学参数值和健康志愿者相似。

特殊人群的药代动力学

老年人：健康老年志愿者(≥65岁)的西地那非清除率降低，西地那非及其活性N-去甲基代谢产物的药时曲线下面积(AUC)分别比年轻健康志愿者(18-45岁)约高84%和107%。考虑到年龄差异对血浆蛋白结合的影响，游离的(未与血浆蛋白结合)西地那非及其活性N-去甲基代谢产物的AUC相应地分别增加45%和57%。在枸橼酸西地那非片临床研究的所有受试者中，18%年龄为65岁及以上，2%为75岁及以上。在老年(年龄>65岁)和年轻(年龄<65岁)的受试者之间，未观测到安全性或有效性存在整体差异。

肾脏损害：有轻度(肌酐清除率＝50-80ml/min)和中度(肌酐清除率＝30-49ml/min)肾损害的志愿受试者，单剂口服西地那非50mg的药代动力学没有改变。重度肾损害(肌酐清除率≤30ml/min)的志愿受试者，西地那非的清除率降低，与无肾脏受损的同年龄组志愿者相比，药时曲线下面积(AUC)(100%)和Cmax(88%)几乎加倍。

另外，与肾功能正常的受试者相比，西地那非N-去甲基代谢产物的AUC和Cmax在重度肾损害的受试者中显著提高，分别增加200%和79%。

肝脏损害：肝损害(Child－Pugh分级A级和B级)志愿受试者的西地那非清除率降低，与同年龄组无肝损害的志愿者相比，AUC和Cmax分别增高84%和47%。重度肝功能损害患者(Child－Pugh分级C级)的西地那非药代动力学尚未进行研究。

因此，年龄65岁以上、肝功能损害、严重肾功能损害会导致血浆西地那非水平升高。这类患者的起始剂量以25mg为宜(见【用法用量】)。

【贮藏】遮光，密封保存。

【包装】铝塑包装。

25mg：每板1片，每小盒1板；每板3片，每小盒1板；每板7片，每小盒1板；每板3片，每小盒3板；每板7片，每小盒2板；每板7片，每小盒3板；每板7片，每小盒4板。

50mg：每板1片，每小盒1板；每板2片，每小盒1板；每板3片，每小盒1板；每板4片，每小盒1板；每板5片，每小盒1板；每板3片，每小盒2板；每板4片，每小盒2板；每板5片，每小盒2板；每板5片，每小盒3板；每板5片，每小盒4板。

100mg：每板1片，每小盒1板；每板2片，每小盒1板；每板3片，每小盒1板；每板4片，每小盒1板；每板5片，每小盒1板；每板7片，每小盒1板；每板3片，每小盒3板。

【有效期】48个月

【执行标准】WS_1-(X-010)-2010Z-2021

【批准文号】25mg：国药准字H20173089
50mg：国药准字H20143255
100mg：国药准字H20173090

【药品上市许可持有人】

名　　称：广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂

注册地址：广州市白云区同和街云祥路88号

【生产企业】

企业名称：广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂

生产地址：广州市白云区同和街云祥路88号

邮政编码：510515

客户服务电话：4009613033　　质量服务电话：(020)87063679

销售服务电话：(020)87573176　　药物警戒电话：(020)87062636

传真号码：(020)87061075　　网址：http://www.byszc.com

广州白云山医药集团股份有限公司
白云山制药总厂
广药白云山

版本号：2304041