



瑞肺得膜衣錠20毫克

REVATIO™ (sildenafil citrate) Film-coated Tablet 20 mg

衛署藥輸字第024622號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症

成人肺動脈高血壓(WHO Group I)之治療以改善運動能力。

說明：

使用限制

Sildenafil加入bosentan療法，對運動能力不會產生正面效益[參見臨床試驗(14)]。

2 用法用量

REVATIO的建議劑量為20 mg一天三次。REVATIO錠應間隔4-6小時服用。在臨床試驗中，使用更高的劑量不會產生更大的療效，因此不建議使用超過20 mg一天三次的劑量。

一般而言，由於老年人較常有肝功能、腎功能、心臟功能減退，合併症或合併其他藥物治療等情況，故應審慎選擇劑量[見臨床藥理學]。

對於腎功能不全患者(包括嚴重腎功能不全，肌酐清除率 <30 mL/min)或肝功能不全患者(Child Pugh A級與B級)，無須調整劑量。

REVATIO與erythromycin或saquinavir同時使用時，無須調整劑量。

REVATIO與CYP3A4誘發劑(包括bosentan；以及較強的誘發劑如barbiturates、carbamazepine、phenytoin、efavirenz、nevirapine、rifampin、rifabutin)同時使用，可能會改變任一者或兩者的血漿濃度，因此可能需要調整劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

強效CYP3A4抑制劑(如ketoconazole、itraconazole、ritonavir)與REVATIO同時使用，sildenafil的血清濃度會顯著上升，因此不建議併用[見藥物交互作用(7)與臨床藥理學(12.3)]。

Sildenafil會增強硝酸鹽類的降血壓作用，因此服用任何劑型的一氧化氮供體或硝酸鹽類的患者禁止使用sildenafil。

3 劑型與含量

REVATIO錠劑

白色圓形膜衣錠，其上刻有“RVT20”，內含之sildenafil citrate，相當於20 mg的sildenafil。

4 禁忌

REVATIO禁用於下列患者：

- 合併使用任何劑型之有機硝酸鹽的患者，無論是規律性或間歇性地使用有機硝酸鹽，因為發生低血壓的風險會升高[見警語及注意事項(5.2)]。

- 與riociguat(一鳥苷酸環化酶作用劑)合併使用。第五型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制劑(包括sildenafil)，可能增強riociguat的降壓作用。

- 已知對Sildenafil或錠劑、注射劑或口服懸液中任何成分過敏者。曾有在使用sildenafil期間發生過敏反應的報告，包括過敏性反應、過敏性休克及類過敏反應。

5 警語及注意事項

5.1 用於兒童時的死亡率

在一項針對兒童PAH患者所進行的長期試驗中，曾觀察到死亡率隨REVATIO之劑量增加而升高的現象。死亡的病例最早見於大約1年之後，且死亡的導因皆為PAH患者的典型死因。不建議對兒童使用REVATIO，尤其是長期使用[參見特殊族群使用(8.4)]。

5.2 低血壓

REVATIO有血管舒張的作用，會使血壓暫時輕微的降低。醫師在處方REVATIO之前，應該小心考量患者有無某些潛在疾病，可能因為這種血管舒張作用而產生不良影響，例如患者正在治療高血壓、有休息狀態低血壓的患者(BP $<90/50$ mmHg)、或有體液枯竭(fluid depletion)、嚴重左心室出口阻塞或自主神經功能障礙的患者。將降血壓藥物與REVATIO合併投予時，應監測血壓變化。

5.3 肺血管阻塞性疾病惡化

肺血管舒張劑可能會使肺靜脈阻塞性(PVOD)患者的心血管狀態顯著惡化。因為沒有REVATIO使用於肺靜脈阻塞性患者的臨床數據，故不建議對此種患者投與REVATIO。投與sildenafil時，如果出現肺水腫的徵候，須考慮伴有PVOD的可能性。

因為迄今尚無下列患者群使用REVATIO的安全性或療效的對照性臨床試驗資料，對於此類患者處方REVATIO須謹慎：

- 最近6個月內曾有心肌梗塞、中風或危及生命的心律不整的患者；
- 有引發不穩定型心絞痛之冠狀動脈疾病的患者；
- 高血壓患者(BP $>170/110$ mmHg)；
- 正在接受bosentan治療的患者。

5.4 鼻出血

在結締組織疾病(CTD)繼發肺動脈高血壓(PAH)並使用REVATIO治療的患者中，鼻出血的發生率是13%。在原發性肺動脈高血壓(PPH)患者無此影響(REVATIO 3%，安慰劑2%)。在REVATIO治療合併口服維生素K拮抗劑的患者中，鼻出血的發生率也比較高(9%，在未併用維生素K拮抗劑的患者中發生率是2%)。出血性疾病或活動性消化道潰瘍的患者服用REVATIO的安全性未知。

5.5 視力喪失

在第五型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制劑(包括sildenafil)的上市後使用經驗裡，曾有非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)與使用PDE-5抑制劑來治療男性勃起功能障礙有時間關聯的

報告；NAION是視力減退(包括永久失明)的原因之一。這些患者大部份(但非全部)都有發生NAION的潛在解剖學上或血管危險因子，包括但不一定局限於：低視杯視盤比(「視神經盤擴張」)、年齡超過50歲、糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高脂血症及吸菸。依據發表的文獻，NAION的年發病率在一般族群中年齡 ≥ 50 歲的男性每10萬人每年2.5-11.8例。一項觀察性研究評估近期間斷性使用(episodic use) PDE5抑制劑(作為一類，典型的勃起功能障礙的治療，是否與急性NAION發作有關係。結果顯示在PDE5抑制劑的5個半衰期間約增加2倍NAION的風險。不能決定這些事件是否與使用PDE-5抑制劑、患者的潛在血管危險因子或解剖學上缺陷、合併這些危險因子、或與其他因素有直接的關係。

建議患者在使用PDE-5抑制劑(包括REVATIO)期間，萬一單眼或雙眼突然喪失視力，應立即就醫。醫師也應與一眼已有NAION經歷的人討論增加的NAION風險，包括這種人是否會因使用血管擴張劑(如PDE-5抑制劑)而有不良的影響。

沒有REVATIO用於有色素性視網膜炎之患者的安全性與有效性的對照性臨床資料(少數此類患者有視網膜磷酸二酯酶的遺傳性異常)。對於這些患者處方REVATIO時應慎重。

5.6 聽力喪失

曾有聽力突然減弱或喪失與使用PDE-5抑制劑(包括REVATIO)有時間關聯的病例報告，這些事件可能伴有耳鳴及頭暈。在某些病例中，健康狀況及其他因素可能扮演了重要的角色。許多病例的醫療追蹤資訊都相當有限。這些事件是否與使用REVATIO、患者發生聽力喪失的潛在危險因子、合併這些因素、或其他因素直接相關還不能確定。

建議患者在使用PDE-5抑制劑(包括REVATIO)期間，萬一聽力突然減弱或喪失，應立即就醫。

5.7 與其他PDE-5抑制劑併用

Sildenafil亦以VIAGRA®之商品名在市面上銷售。REVATIO與VIAGRA或其他PDE-5抑制劑併用的安全性與有效性尚未經研究。應告知正在服用REVATIO的患者不可服用VIAGRA或其他PDE-5抑制劑。

5.8 陰莖異常勃起

REVATIO應慎用於有陰莖構造畸形的患者(如陰莖彎曲、陰莖海綿體纖維變性、Peyronie氏病)，或患有容易引起陰莖異常勃起的疾病(如镰狀紅血球血症、多發性骨髓瘤、白血病的患者。若陰莖持續勃起超過4小時，患者應立即尋求醫療協助。陰莖異常勃起(持續6小時以上的痛性勃起)若未立刻治療，可能造成陰莖組織傷害和永久喪失陰莖勃起能力。

5.9 镰刀型貧血症引發肺高壓之患者的血管閉塞危機

在一項以镰刀型貧血症引發之肺高壓(PH)的病人為對象的小型、早期終止的研究中發現，使用REVATIO的病人發生需要住院的血管閉塞危機的機率較隨機接受安慰劑的病人高。REVATIO用於治療镰刀型貧血症引起的肺動脈高血壓的療效與安全性尚未建立。

6 不良反應

下列嚴重的不良反應在仿單的其他部份討論：

- 低血壓[見警語及注意事項(5.2)]
- 視力喪失[見警語及注意事項(5.5)]
- 聽力喪失[見警語及注意事項(5.6)]
- 陰莖異常勃起[見警語及注意事項(5.8)]
- 血管閉塞危機[見警語及注意事項(5.9)]

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在變異很大的條件下進行的，所以在一個藥品的臨床試驗觀察到的不良反應比率不能直接與在另一個藥品的臨床試驗觀察到的比率相比，亦不能反映臨床上的實際發生率。

REVATIO用於成人的安全性資料來自於為期12週的安慰劑對照臨床試驗(試驗一)和一項在277名接受REVATIO治療的肺動脈高血壓(WHO Group I)患者進行的開放性標記延伸研究[見臨床試驗(14)]。

REVATIO治療組患者在20 mg一天三次的劑量時，因不良反應停藥的頻率為3%，和安慰劑組一樣。

在試驗一中，於接受REVATIO劑量(20 mg一天三次)治療之患者中的發生率至少為3%，且在REVATIO組患者比在安慰劑組患者常見的不良反應列於表1。不良反應通常是短暫的，性質多為輕至中度。

表1. 試驗一之PAH患者中最為常見的不良反應(在REVATIO組患者中比在安慰劑組患者中常見，且在Revatio組中之發生率 $\geq 3\%$ 的不良反應)

| | 安慰劑, % (n=70) | REVATIO 20 mg 一天三次, % (n=69) | 兩組差異, % |
|--------|------------------|------------------------------------|---------|
| 鼻出血 | 1 | 8 | 8 |
| 頭痛 | 39 | 46 | 7 |
| 消化不良 | 7 | 13 | 6 |
| 潮紅 | 4 | 10 | 6 |
| 失眠 | 1 | 7 | 6 |
| 紅斑 | 1 | 6 | 5 |
| 呼吸困難惡化 | 3 | 7 | 4 |
| 鼻炎 | 0 | 4 | 4 |
| 腹瀉 | 6 | 9 | 3 |
| 肌痛 | 4 | 7 | 3 |
| 發熱 | 3 | 6 | 3 |
| 胃炎 | 0 | 3 | 3 |
| 黃炎 | 0 | 3 | 3 |
| 感覺異常 | 0 | 3 | 3 |

當劑量超過20 mg一天三次時，有些不良反應的發生率比較高，包括潮紅、腹瀉、肌痛、視覺障礙。視覺障礙是輕度且短暫的，主要是視物色淡，但也有對光的敏感度增加或視力模糊。

視網膜出血的發生率在REVATIO 20 mg一天三次時是1.4%，而安慰劑是0%；在所有的REVATIO受測劑量是1.9%，而安慰劑是0%。在REVATIO 20 mg一天三次的劑量時，並在所有的REVATIO受測劑量下，眼出血的發生率都是1.4%，而安慰劑是1.4%。發生這些反應的患者有出血的危險因子，包括同時接受抗凝血治療。

在REVATIO (以建議劑量20 mg一天三次開始，增至40 mg

一天三次，再增至80 mg 一天三次)作為靜脈注射epoprostenol的輔助劑，用於肺動脈高血壓的安慰劑對照固定劑量調整研究中(試驗二)，REVATIO + epoprostenol組中之通報頻率大於epoprostenol組(>6%差異)的不良反應列於表2 [見臨床試驗(14)]。

表2. 試驗二之PAH患者中的不良反應(%) (在REVATIO+epoprostenol組中之發生率較epoprostenol組高出至少6%的不良反應)

| | REVATIO + Epoprostenol (n=134) | Epoprostenol (n=131) | 兩組差異 |
|-----------------|--------------------------------|----------------------|------|
| 頭痛 | 57 | 34 | 23 |
| 水腫 [^] | 25 | 13 | 14 |
| 消化不良 | 16 | 2 | 14 |
| 四肢疼痛 | 17 | 6 | 11 |
| 腹瀉 | 25 | 18 | 7 |
| 噁心 | 25 | 18 | 7 |
| 鼻塞 | 9 | 2 | 7 |

[^] 包括周邊水腫

6.2 上市後使用經驗

在sildenafil上市後(用於PAH及勃起功能障礙)曾發現下列不良事件。由於這些都是由不特定大小之族群自動通報的反應，因此並無法確切地評估其發生頻率或確立其與藥物間的因果關係。

心血管事件

Sildenafil上市後，曾有報告指出，在適用於勃起功能障礙的劑量時，下列嚴重的心血管、腦血管及血管事件與使用本藥有時間關聯：心肌梗塞、心臟猝死、心室性心律不整、腦血管出血、暫時性腦部缺血(TIA)、高血壓、肺出血、蜘蛛膜下腔與腦內出血。上述患者大多數(但非全部)原本就有心血管危險因子。所報告的事件許多發生於性行為過程中或剛結束後，少數發生在服用sildenafil不久尚未進行性行為時。還有一些報告的事件發生在服藥與進行性行為後幾小時甚至幾天。無法確定這些事件是否直接與sildenafil相關，還是與性行為、患者潛在的心血管疾病、上述因子的共同作用或其他因子有關。

神經系統：

癲癇發作、癲癇復發

7 藥物交互作用

硝酸鹽

REVATIO禁止與任何形式的硝酸鹽併用[見禁忌(4)]。

Ritonavir及其他強效CYP3A抑制劑

不建議REVATIO與ritonavir及其他強效CYP3A抑制劑併用[見臨床藥理學(12.3)]。

其他會降低血壓的藥物

α 阻斷劑

在藥物交互反應研究中，以doxazosin治療，病情穩定的良性攝護腺肥大(BPH)患者同時服用sildenafil (25 mg、50 mg、100 mg)及 α 阻斷劑doxazosin (4 mg或8 mg)。在這個研究群體中，臥姿收縮壓與舒張壓分別平均進一步降低7/7 mmHg、9/5 mmHg、8/4 mmHg；立姿收縮壓與舒張壓分別平均進一步降低6/6 mmHg、11/4 mmHg、4/5 mmHg。少數患者報告經歷到症狀性姿勢性低血壓，包括眩暈與頭昏，但是沒有昏厥。

Amlodipine

高血壓患者同時服用sildenafil 100 mg和amlodipine 5 mg或10 mg，臥姿收縮壓平均進一步降低8 mmHg，舒張壓平均進一步降低7 mmHg。

將降血壓藥物與REVATIO合併投予時，應監測血壓變化[見警語及注意事項(5.2)]。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

懷孕用藥分級B級

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦使用sildenafil的研究。在器官形成階段對懷孕的大鼠或兔子投與高達sildenafil 200 mg/kg體重/天的劑量，未見致畸性、胚胎毒性或胎兒毒性的證據。按mg/m²計算，該劑量分別相當於人類建議劑量20 mg 一天三次的32倍和68倍。在大鼠產前和產後的發育實驗中，未引起不良反應的劑量為30 mg/kg體重/天(按mg/m²計算，相當於人類建議劑量的5倍)。

8.2 分娩

REVATIO在分娩期間的安全性與有效性尚未經研究。

8.3 授乳的母親

目前不知sildenafil或其代謝產物是否會分泌到人類乳汁中。因許多藥物會分泌到人類乳汁中，故對授乳婦女投與REVATIO時須小心。

8.4 兒童使用

Revatio未核准用於18歲以下兒童的適應症。

8.5 老年人使用

REVATIO的臨床試驗包含的65歲以上受試者人數不夠多，無法決定他們的反應是否與年輕的受試者不同。其他報告的臨床經驗在年老與年輕的肺動脈高血壓患者之間，並未發現反應有任何差異。一般而言，由於老年人較常有肝功能、腎功能、心臟功能衰退，合併症或合併其他藥物治療等情況，故應該審慎選擇劑量[見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 肝功能不全的患者

輕度至中度肝功能不全無須調整劑量。嚴重肝功能不全尚未經研究[見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 腎功能不全的患者

無須調整劑量(包括嚴重腎功能不全，肌酐清除率<30 mL/min)[見臨床藥理學(12.3)]。

10 用藥過量

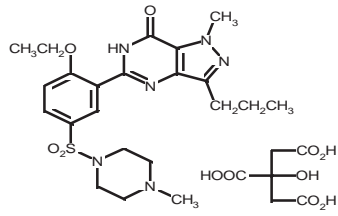
在單一劑量高達800 mg的健康自願者研究中，不良反應與低劑量時相似，但發生率增加。

常用藥過量時，須依需要採取標準的支持療法。由於sildenafil與血漿蛋白結合率強且並不於尿中排除，腎臟透析並不被建議。

11 描述

REVATIO (磷酸二氫鹽-5 (PDE-5)抑制劑)是sildenafil的檸檬酸

鹽，一種環狀單磷酸鳥苷(cGMP)特異性第五型磷酸二氫鹽(PDE-5)的選擇性抑制劑。Sildenafil在市面上也有以VIAGRA[®]為名的用於治療勃起功能障礙的產品。Sildenafil citrate的化學名為1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine citrate，結構式如下：



Sildenafil citrate是白色至灰白色結晶粉末，水溶解度3.5 mg/mL，分子量666.7。

REVATIO (sildenafil)錠劑：REVATIO的口服劑型是白色圓形膜衣錠，每錠含有sildenafil citrate相當於20 mg的sildenafil。除了有效成分sildenafil citrate之外，每錠還含有以下非活性成分：微晶纖維素、無水磷酸氫鈣(dibasic)、交聯甲羧纖維素鈉(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素(hypromellose)、二氧化鈣、單水乳糖、三乙酸甘油酯(triacetin, glyceryl triacetate)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Sildenafil是肺部血管系統平滑肌內cGMP特異性第五型磷酸二氫鹽(PDE-5)的抑制劑，PDE-5在此負責cGMP的分解，因此sildenafil會增加肺血管平滑肌細胞內的cGMP，使其鬆弛。在肺動脈高血壓患者，這可能導致肺血管床及體循環血管舒張，但後者的程度比較輕。

體外研究顯示，sildenafil對PDE-5有選擇性。它對PDE-5的作用比對其他已知的磷酸二氫鹽的作用更強(是PDE6的10倍，PDE1的80倍以上，PDE2、PDE3、PDE4、PDE7、PDE8、PDE9、PDE10、PDE11的700倍以上)。對PDE-5的選擇性大約是PDE3的4000倍，這一點很重要，因為PDE3與心臟收縮力的控制有關。Sildenafil對PDE-5的選擇性比PDE6強10倍，後者是存在於視網膜的一種酵素，與視網膜的光傳導路徑有關。這種較低的選擇性被認為是在高劑量或高血漿濃度時觀察到色覺相關異常的根據[見臨床藥理學(12.2)]。

除了肺血管平滑肌和陰莖海綿體之外，PDE-5也存在於其他組織，包括血管內臟的平滑肌和血小板。在體外試驗觀察到一氧化氮增強血小板凝集活性，以及在活體內試驗觀察到輕微周邊動脈—靜脈舒張可能是由於sildenafil抑制這些組織的PDE-5的緣故。

12.2 藥效學

REVATIO對血液動力學測量值的影響

在未使用血管擴張劑做為背景治療的試驗中，與服用安慰劑者相比，接受各種REVATIO劑量的患者平均肺動脈壓(mPAP)，均達到具統計意義的降低[臨床試驗(14)-試驗1]。REVATIO 20 mg一天三次治療組與安慰劑組的其他血液動力學參數的相關資料列於表3。這些作用與6分鐘步行距離改善之間的關係不明。

表3 Sildenafil 20 mg一日三次治療組與安慰劑組的第12週血液動力學相對於基線的變化[平均值(95% CI)]

| | 安慰劑 (N=65)* | Sildenafil 20 mg 一日三次 (N=65)* |
|--------------------------------|------------------|-------------------------------|
| mPAP (mmHg) | 0.6 (-0.8, 2.0) | -2.1 (-4.3, 0.0) |
| PVR (dyn · s/cm ⁵) | 49 (-54, 153) | -122 (-217, -27) |
| SVR (dyn · s/cm ⁵) | -78 (-197, 41) | -167 (-307, -26) |
| RAP (mmHg) | 0.3 (-0.9, 1.5) | -0.8 (-1.9, 0.3) |
| CO (L/min) | -0.1 (-0.4, 0.2) | 0.4 (0.1, 0.7) |
| HR (beats/min) | -1.3 (-4.1, 1.4) | -3.7 (-5.9, -1.4) |

mPAP=平均肺動脈壓；PVR=肺血管阻力；SVR=全身血管阻力；RAP=右心房壓；CO=心輸出量；HR=心跳速率

* 每個治療組的各種參數的患者數因未做評估而略有不同。另一項試驗評估較低劑量的sildenafil 1 mg、5 mg、20 mg[臨床試驗(14)-試驗3]，不同劑量對血液動力學變項並無顯著差異。

REVATIO對血壓的影響

健康的自願者口服sildenafil 100 mg單一劑量後，臥姿血壓下降(收縮壓/舒張壓的平均最大降幅為8/5 mmHg)。服藥後1~2小時血壓下降最明顯，服藥後8小時則與安慰劑組無差別。25 mg、50 mg或100 mg的sildenafil對血壓的影響相似，因此在這個劑量範圍內，此種作用與藥物劑量和血漿濃度無關。在同時服用硝酸鹽類藥物的患者，這種作用更大[見禁忌(4)]。

健康的自願者口服高達100 mg的單一劑量後，沒有出現有臨床意義的心電圖變化。肺動脈高血壓患者長期服用80 mg 一天三次之後，沒有出現有臨床意義的心電圖變化。

健康的自願者長期服用sildenafil 80 mg 一天三次之後，與基線相比，臥姿收縮壓與臥姿舒張壓的最大平均降幅分別是9.0 mmHg和8.4 mmHg。

全身性高血壓者長期服用sildenafil 80 mg 一天三次之後，與基線相比，臥姿收縮壓與臥姿舒張壓的最大平均降幅分別是9.4 mmHg和9.1 mmHg。

肺動脈高血壓患者長期服用sildenafil 80 mg 一天三次之後，收縮壓與舒張壓降低的幅度較上列各項為小，都是2 mmHg。

REVATIO對視力的影響

口服100 mg和200 mg單一劑量後，用辨色力測試(Farnsworth-Munsell Color 100-hue test)偵測到短暫劑量相關性的藍/綠顏色辨色障礙，出現最大效應的時間接近最高血漿濃度時間。這種現象與對PDE6的抑制作用一致。PDE6參與視網膜中的光傳導作用。在高達200 mg的劑量下評估視覺功能，顯示REVATIO對視力、眼壓和瞳孔大小無影響。

12.3 藥動學及代謝

吸收與分佈

REVATIO口服後迅速吸收，絕對生體可用率約41% (25%-63%)。在空腹狀態下口服給藥，最高血中濃度可於30至120

分鐘(中位數60分鐘)內達到。當REVATIO與高脂飲食併服時，吸收速率減慢，T_{max}平均延遲60分鐘，C_{max}平均下降29%。Sildenafil的平均穩定狀態分佈體積(V_{ss})為105公升，表示它會分佈到組織裡。Sildenafil及其主要循環的N-去甲基代謝產物約有96%與血漿蛋白質結合。蛋白質結合率與藥物總濃度無關。

代謝與排泄

Sildenafil主要經由肝臟的微粒體同功酶細胞色素CYP3A(主要途徑)和細胞色素P450 2C9(CYP 2C9, 次要途徑)清除。主要循環代謝產物是sildenafil的N-去甲基化合物，後者會進一步代謝。N-去甲基代謝產物對磷酸二酯酶的選擇性與sildenafil類似，在體外，它對PDE-5的作用強度大約是sildenafil的50%。在健康的自願者中，這種代謝產物的血漿濃度大約是sildenafil的40%，因此sildenafil的藥理作用約有20%來自於此種代謝產物。但在肺動脈高血壓患者中，代謝產物與sildenafil的比值較高。Sildenafil及其活性代謝產物的最終半衰期約為4小時。口服或靜脈給藥後，sildenafil主要以代謝產物的形式經糞便排泄(約為口服劑量的80%)，小部分經尿液排泄(約為口服劑量的13%)。

族群藥學

族群藥學模型納入年齡、性別、種族和肝腎功能作為評估肺動脈高血壓患者的sildenafil藥學的因素。可進行族群藥學評估的資料包含廣泛的人口學資料，以及與肝腎功能有關的實驗室參數。這些因子對肺動脈高血壓患者sildenafil的藥學在統計上都沒有顯著的影響。

肺動脈高血壓患者的平均穩定狀態血中濃度比健康的自願者高20%~50%，C_{min}也是健康自願者的2倍。這兩個結果顯示，與健康的自願者相比，肺動脈高血壓患者sildenafil的清除率比較低及/或口服生體可用率比較高。

老年人

在健康的老年自願者(65歲以上)，sildenafil的清除率降低，使得sildenafil及其活性N-去甲基代謝產物的血漿濃度分別比健康的年輕自願者(18~45歲)高84%及107%。由於血漿蛋白結合有年齡差異，對應的游離(未結合的)sildenafil及其活性N-去甲基代謝產物的AUC分別增加45%及57%。

腎功能不全

在有輕度(CL_{cr} = 50~80 mL/min)劑量(CL_{cr} = 30~49 mL/min)腎功能不全的自願者中，口服單一劑量(50 mg)的藥學沒有改變。在有重度(CL_{cr}低於30 mL/min)腎功能不全的自願者，sildenafil的清除率降低，使得AUC和C_{max}升高，約為年齡相配且無腎功能不全自願者的2倍。此外，有重度腎功能不全的自願者與腎功能正常的受試者相比，N-去甲基代謝產物的AUC和C_{max}分別增加200%和79%。

肝功能不全

在有輕至中度肝硬化的自願者(Child-Pugh A級與B級)，sildenafil的清除率降低，與年齡相配且無肝功能不全的自願者相比，AUC和C_{max}分別升高84%和47%。未對有重度肝功能不全的患者(Child-Pugh C級)進行研究。

藥物交互作用研究

體外研究

Sildenafil主要經由細胞色素P450的同分異構物CYP3A(主要途徑)和CYP2C9(次要途徑)代謝。因此，這些同功酶的抑制劑會減少sildenafil的清除，而這些同功酶的誘導劑則會增加sildenafil的清除。

Sildenafil是細胞色素P450同功酶1A2、2C9、2C19、2D6、2E1和3A(IC₅₀ 150 μM)的弱抑制劑。一般並不認為臨床相關濃度下的sildenafil會對屬於CYP酶受質的藥物的藥學造成影響。

體內研究

其他藥物對sildenafil之藥學的影響及sildenafil對其他藥物之暴露量的影響分別如圖7與圖8所示。

圖7. 其他藥物對Sildenafil之藥學的影響

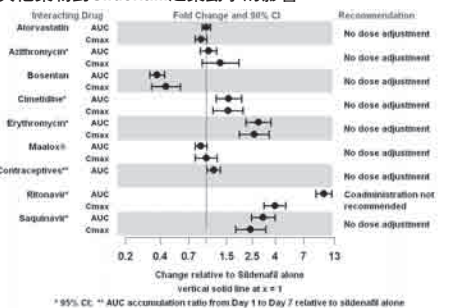
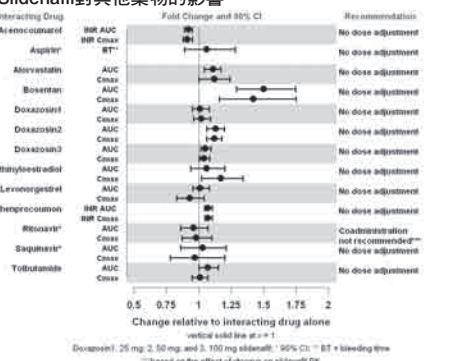


圖8. Sildenafil對其他藥物的影響



CYP3A抑制劑與β阻斷劑

針對臨床試驗患者資料所進行的族群藥學分析顯示，sildenafil與輕/中度CYP3A抑制劑併用時，sildenafil的清除率會降低約30%，與β阻斷劑併用時，sildenafil的清除率會降低約34%。未併用藥物時，sildenafil 80 mg 一天三次的暴露量是20 mg 一天三次的5倍。這個濃度範圍包含了在與CYP3A抑制劑併用(除了ketoconazole、itraconazole、ritonavir等強效

抑制劑以外)的特殊設計藥物交互作用研究中觀察到同樣增加的sildenafil暴露量。

CYP3A4誘導劑(包括bosentan)

與強效的CYP3A誘導劑合併投予預期會導致sildenafil的血中濃度明顯降低。

針對臨床試驗患者資料所進行的族群藥學分析顯示，與輕度CYP3A誘導劑併用時，sildenafil的清除率會約為3倍。

Epoprostenol

同時投與epoprostenol會使sildenafil(80 mg一天三次)的生體可用率降低28%，平均穩定狀態濃度約降低22%。因此當epoprostenol存在時，sildenafil暴露量輕微減少並無臨床的重要性。Sildenafil對epoprostenol藥學的影響不明。

Sildenafil不會與經由CYP2C9代謝的tolbutamide(250 mg)或warfarin(40 mg)產生明顯的交互作用。

酒精

當健康自願者的平均最大血中酒精濃度為0.08%時，sildenafil(50 mg)不會增強酒精的降血壓作用。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

對大鼠投與sildenafil 60 mg/kg體重/天的劑量長達24個月，未見致癌性。該劑量在雄性和雌性大鼠造成的游離sildenafil及其主要代謝產物的全身總暴露量(AUC)分別是人類服用人類建議劑量(RHD) 20 mg 一天三次暴露量的33倍和37倍。對雄性和雌性小鼠分別投與sildenafil 21個月和18個月，使用劑量高達最大耐受劑量10 mg/kg體重/天(按mg/m²計算，此劑量相當於RHD)，未見致癌性。

Sildenafil在下列檢測中均為陰性：細菌與中國倉鼠卵巢細胞的體外致突變性試驗，檢測使染色體斷裂性質的體外人類淋巴細胞與活體小鼠微核試驗。

對雄性和雌性大鼠投與高達sildenafil 60 mg/kg體重/天的劑量，未見生育力受損。該劑量在雄性和雌性大鼠造成的游離sildenafil及其主要代謝產物的全身總暴露量(AUC)分別是人類服用RHD 20 mg一天三次暴露量的19倍和38倍。

14 臨床試驗

肺動脈高血壓成人患者的研究

試驗一(REVATIO單一療法(20 mg、40 mg、80 mg 一天三次)一項隨機、雙盲、安慰劑對照性REVATIO試驗(試驗一)在277名肺動脈高血壓患者(PAH, 定義為在休息狀態下平均肺動脈血壓高於或等於25 mmHg, 肺微血管楔壓[pulmonary capillary wedge pressure]低於15 mmHg)中進行。患者主要是世界衛生組織(WHO)功能分類二至三級。容許的背景治療包括抗凝劑、digoxin、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑或氧氣等。不准使用前列環素(prostacyclin)類似物、內皮素(endothelin)受體拮抗劑及補充精胺酸(arginine)。對bosentan治療無反應的受試者被排除在外；也未對左心室射出分率小於45%或左心室短縮分率(shortening fraction)低於0.2的患者進行研究。

患者隨機接受安慰劑(n=70)或REVATIO 20 mg (n=69)、40 mg (n=67)、80 mg (n=71)一天三次治療12週。研究族群有原發性肺動脈高血壓(PPH)(63%)、與結締組織疾病有關的肺動脈高血壓(30%)、手術修復左至右分流先天性心臟病之肺動脈高血壓患者(7%)。其中25%男性、75%女性，平均年齡49歲(範圍：18~81歲)，基線6分鐘步行試驗距離在100公尺與450公尺之間(平均343公尺)。

主要療效指標是第12週(服用最後一次劑量後至少4小時)的6分鐘步行距離與基線的差距。在所有的REVATIO劑量治療組，經安慰劑校正的平均步行距離都增加了45~50公尺。這種增加與安慰劑的差別非常顯著，但各REVATIO劑量組彼此沒有差別(圖9)，這表示劑量超過20 mg 一天三次沒有額外的臨床效益。步行距離的改善在治療4週之後就很明顯，到第8週和第12週仍然維持。

圖9. 試驗一第4、8及第12週時之6分鐘步行距離相對於基線的變化(公尺)：平均值(95%信賴區間)

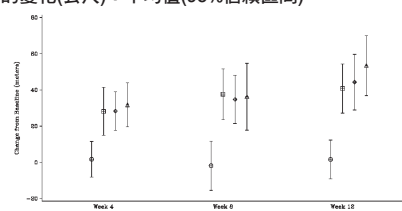
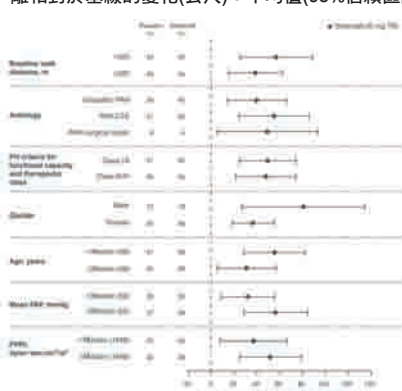


圖10所示為試驗一中針對第12週6分鐘步行距離相對於基線的變化所進行的次群療效分析，包括基線步行距離、病因、功能分類、性別、年齡及血液動力學參數不同的患者。

圖10. 試驗一中各研究次群的第12週安慰劑校正6分鐘步行距離相對於基線的變化(公尺)：平均值(95%信賴區間)



關鍵詞：PAH=肺動脈高血壓；CTD=結締組織疾病；PH=肺動脈高血壓；PAP=肺動脈壓；PVRI=肺血管阻力指數；TID=一天三次

277名接受治療的患者中有259人進入長期無對照延伸研究。一年結束時，94%的患者仍然存活。此外，服用REVATIO患者的步行距離和功能分類狀態保持穩定。因為沒有對照組，所以必須謹慎解讀這些數據。

試驗二(REVATIO併用epoprostenol)

一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗(試驗二)在267名接受穩定劑量之epoprostenol靜脈注射的肺動脈高血壓患者中進行。患者在隨機分組之前21天內經由右心導管檢查平均肺動脈壓(mPAP)必須高於或等於25 mmHg，肺微血管楔壓(PCWP)低於或等於15 mmHg，基線6分鐘步行試驗距離大於或等於100公尺且小於或等於450公尺(平均值349)。將患者隨機分成安慰劑組或REVATIO組(從20 mg開始，固定調高至40 mg，然後80 mg，一天三次)，且所有患者都持續接受靜脈注射epoprostenol的治療。

在基線時，患者都患有原發性肺動脈高血壓(80%)或CTD繼發的肺動脈高血壓(20%)；WHO功能分類一級(1%)、二級(26%)、三級(67%)或四級(6%)；且平均年齡是48歲，80%是女性，79%是白種人。

REVATIO組第16週6分鐘步行距離相較於基線值的增加(主要療效指標)在統計上明顯比安慰劑組更大。第16週相較於基線值的平均變化(以最後觀察值推估) REVATIO組是30公尺，安慰劑組是4公尺，校正後的治療差異是26公尺(95% CI: 10.8, 41.2)(p=0.0009)。

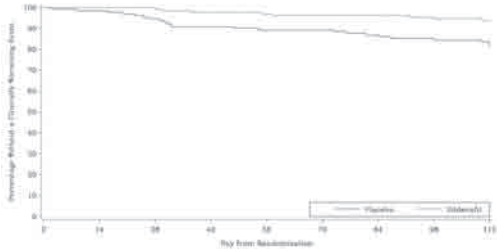
與服用安慰劑者相比，服用REVATIO的患者mPAP的降低有統計顯著性。觀察到經安慰劑校正治療效果的平均值-3.9 mmHg並支持REVATIO (95% CI: -5.7, -2.1)(p=0.00003)。

PAH的臨床惡化時間定義是從隨機分組至第一次出現臨床惡化事件(死亡、肺移植、開始bosentan治療、或臨床狀況惡化需要改變epoprostenol治療者)的時間。試驗二中有臨床惡化事件的患者人數摘述於表4。Kaplan-Meier估計與分層對數等級檢定(stratified log-rank test)證明安慰劑組患者經歷臨床惡化事件的可能性比REVATIO組患者多3倍，而且REVATIO組患者與安慰劑組相比，臨床惡化時間明顯延遲(p=0.0074)。臨床惡化時間的Kaplan-Meier圖如圖11所示。

表4. 試驗二中的臨床惡化事件

| | 安慰劑 (N = 131) | | REVATIO (N = 134) | |
|---------------------|------------------|------|----------------------|------|
| | 首次事件 | 所有事件 | 首次事件 | 所有事件 |
| 有首次臨床惡化事件的受試者人數 | 23 | | 8 | |
| 死亡, n | 3 | 4 | 0 | 0 |
| 肺移植, n | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 因PAH住院, n | 9 | 11 | 8 | 8 |
| 臨床狀況惡化導致： | | | | |
| 改變Epoprostenol劑量, n | 9 | 16 | 0 | 2 |
| 開始使用Bosentan, n | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 惡化的比例 | 0.187 | | 0.062 | |
| 95%信賴區間 | (0.12 - 0.26) | | (0.02 - 0.10) | |

圖11. 試驗二中PAH臨床惡化開始時間的Kaplan-Meier圖(以天為單位)



與服用安慰劑者相比，服用REVATIO之受試者的PAH WHO功能分級亦有改善。接受REVATIO治療的患者中(36%)，其PAH的紐約心臟協會(NYHA)功能分級改善至少一級者，超過安慰劑組(14%)達兩倍以上。

試驗三(REVATIO加入bosentan 療法—對運動能力沒有影響)

一項隨機分派、雙盲、安慰劑對照性試驗，在103名至少接受3個月bosentan療法之肺動脈高血壓患者中進行。肺動脈高血壓的患者，包括原發性肺動脈高血壓，與結締組織疾病有關的肺動脈高血壓。患者隨機分配接受安慰劑或sildenafil (20 mg 一天三次)併用bosentan (62.5~125 mg 一天兩次)治療。主要療效指標是第12週的6分鐘步行距離與基線的差距。結果顯示sildenafil 20 mg併用bosentan與單獨以bosentan治療，6分鐘步行距離與基線的差距平均變化並無顯著差異。

16 包裝/儲存與處理

包裝

PVC/鋁箔泡殼裝，每片15顆。

儲存

儲存於25°C (77°F)，短期運送容許儲存於15°C-30°C (59°F-86°F)。(見美國藥典控制室溫)

17 患者用藥諮詢

- 告訴患者，無論是常規或間歇性服用，有機硝酸鹽類一概禁止與REVATIO併用。
- 告知患者sildenafil亦以VIAGRA®之商品名在市面上銷售，用來治療男性勃起功能障礙。建議正在服用REVATIO的患者不可服用VIAGRA或其他PDE-5抑制劑。
- 建議患者在使用REVATIO期間，萬一單眼或雙眼突然喪失視力，應立即就醫。這種事件可能是非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)的徵象。
- 建議患者在使用REVATIO期間，萬一聽力突然減弱或喪失，應立即就醫。這種事件可能伴有耳鳴或頭暈。

製造廠：Fareva Amboise

廠址：Zone Industrielle, 29 Route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：新北市淡水區中正東路二段177號

版本：USPI 201504-2