



# 瑞肺得膜衣錠20毫克

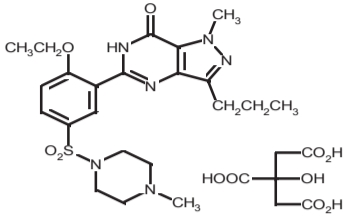
## REVATIO™ (sildenafil citrate) Film-coated Tablet 20 mg

衛署藥輸字第024622號

本藥須由醫師處方使用

### 描述

REVATIO™是治療肺動脈高血壓的口服藥物。它是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酯酶(PDE5)的選擇性抑制劑。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 citrate)的口服劑型是白色圓形膜衣錠，含有相當於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、無水磷酸鈣(dibasic)、交聯甲基羧纖維素鈉(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素(hypromellose)、二氧化鈦、單水乳糖、三乙酸甘油酯(triacetin, glyceryl triacetate)。

### 臨床藥理學

#### 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酯酶(PDE5)的抑制劑，PDE5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PDE5有選擇性。它對PDE5的作用比對其他已知的磷酸二酯酶的作用更強(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PDE5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PDE5的選擇性只比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(見藥效學)。

除了肺血管平滑肌和陰莖海綿體之外，PDE5也存在於其他組織，包括血管與內臟的平滑肌和血小板。在體外試驗觀察到一氧化氮增強抗血小板凝集活性，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PDE5的緣故。

#### 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40%。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<sub>max</sub>平均延遲60分鐘，C<sub>max</sub>平均下降29%。Sildenafil的平均穩定狀態分佈體積(V<sub>ss</sub>)為105公升，表示它會分佈到組織裡。Sildenafil及其主要循環的N-去甲基代謝產物分別約有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CYP3A4(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PDE5的作用強度大約是sildenafil的50%。在健康的自願者，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，代謝產物與sildenafil的比值比較高。Sildenafil及其活性代謝產物的最終半衰期約為4小時。與P450 3A4(CYP3A4)的強抑制劑(如ritonavir、ketoconazole、itraconazole)或非特異性CYP抑制劑cimetidine同時使用，會使sildenafil的血漿濃度升高(見用法用量與注意事項藥物交互作用)。

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%)。

#### 在特殊族群之藥動學

**老年人：**在健康的老年自願者(65歲以上)，sildenafil的清除率降低，游離血漿濃度大概比健康的年輕自願者(18~45歲)高40%。

**腎功能不全：**在有輕度(CL<sub>cr</sub>=50~80 mL/min)與中度(CL<sub>cr</sub>=30~49 mL/min)腎功能不全的自願者，口服單一劑量(50 mg)的藥動學沒有改變。在有重度(CL<sub>cr</sub><30 mL/min)腎功能不全的自願者，sildenafil的清除率降低，使得AUC和C<sub>max</sub>升高，約為年齡相配且無腎功能不全自願者的2倍。

**肝功能不全：**在有肝硬化的自願者(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<sub>max</sub>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。

#### 族群藥動學

族群藥動學模型納入年齡、性別、種族和肝腎功能作為評估肺動脈高血壓患者的sildenafil藥動學的因子。可進行族群藥動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的藥動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<sub>min</sub>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。

#### 藥效學

**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8.4/5.5 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)。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一日三次之後，收縮壓與舒張壓降低的幅度較上列各項為小，都是2 mmHg。

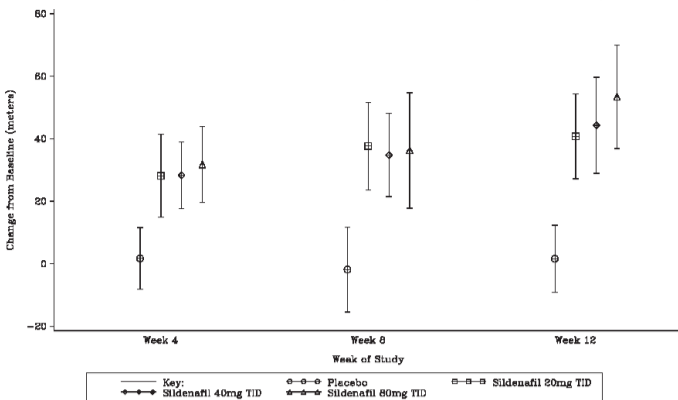
**REVATIO對視力的影響：**口服100 mg和200 mg單一劑量後，用辨色力測試(Farnsworth-Munsell Color 100-hue test)偵測到短暫劑量相關性的藍/綠顏色辨色障礙，出現最大效應的時間接近最高血漿濃度時間。這種現象與對PDE6的抑制作用一致。PDE6參與視網膜中的光傳導作用。在高達200 mg的劑量下評估視覺功能，顯示REVATIO對視力、眼壓和瞳孔大小無影響。

#### 臨床試驗

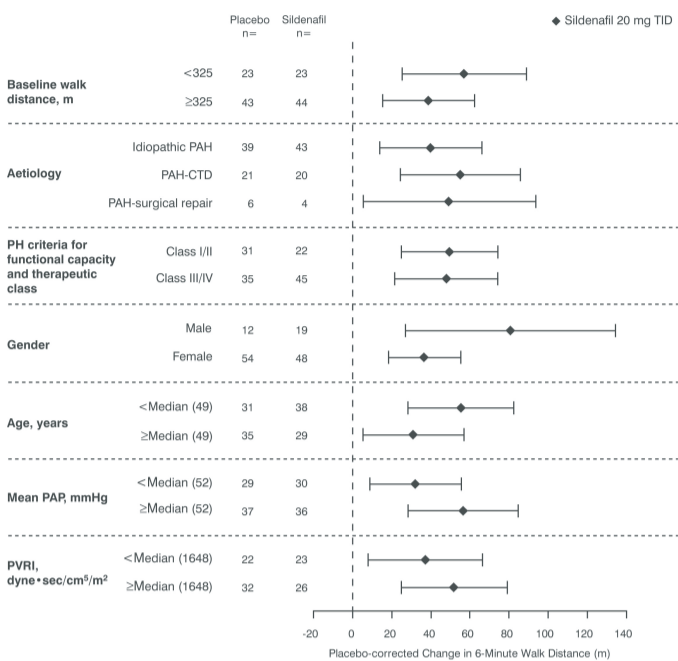
一項隨機、雙盲、安慰劑對照試驗在277名肺動脈高血壓患者(PAH，定義為在休息狀態下平均肺動脈血壓≥25 mmHg，肺微血管楔壓[pulmonary capillary wedge pressure]<15 mmHg)中進行。患者主要是功能分類二至三級。容許的背景治療包括抗凝劑、digoxin、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑或氧氣等。不准使用前列腺環素 prostacyclin類似物、內皮素(endothelin)受體拮抗劑及補充精氨酸(arginine)。對bosentan治療無反應的受試者被排除在外；也未對左心室射血分率小於45%或左心室短縮分率(shortening fraction)<0.2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(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。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sildenafil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，但各劑量組彼此沒有差別(圖1)。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1. 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)



該樞紐研究(pivotal study)也對預先定義的次群體評估sildenafil的療效，包括基線步行距離、病因、功能分類、性別、年齡及次要血液動力學參數不同的患者(圖2)。圖2. 各研究次群的安慰劑校正6分鐘步行距離相對於基線的變化(公尺)：平均(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

接受各種REVATIO劑量的患者平均肺動脈壓(mPAP)的降低，與服用安慰劑者相比，都達到統計上的顯著性。20 mg、40 mg和80 mg 一日三次在與安慰劑校正後，可降低平均肺動脈壓分別是-2.7 mmHg、-3.0 mmHg和-5.1 mmHg。沒有證據顯示sildenafil 20 mg一日三次的效果和更高的測試劑量不同。從別的血流動力學參數得到的資料列於表1。這些效果與6分鐘步行距離改善之間的關係不明。表1在Sildenafil 20 mg一日三次之劑量下，血液動力學從基線至第12週的變化

參數 [平均值 (95% CI)]	安慰劑 (N=65)*	Sildenafil 20 mg一日三次 (N=65)*
PVR (dyn · s/cm <sup>5</sup> )	49 (-54, 153)	-122 (-217, -27)
SVR (dyn · s/cm <sup>2</sup> )	-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)

\* 每個治療組各種參數的患者數因未做評估而略有變動。

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sildenafil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。

#### 適應症

肺動脈高血壓(WHOGroup I)之治療以改善運動能力。

#### 禁忌

由於Sildenafil對一氧化氮/cGMP路徑的作用，所以會加強硝酸鹽類的降血壓效果(見臨床藥理學)，因此正在使用任何劑型的有機硝酸鹽的患者，無論是常規服用或間歇性服用，禁用本品。已知對本品中任何成分過敏者禁止使用。

#### 警語

同時投與蛋白質抑制劑ritonavir(很強的CYP3A4抑制劑)會使sildenafil的血清濃度大幅升高，因此不建議與REVATIO同時使用(見藥物交互作用與用法用量)。REVATIO有血管舒張的作用，會使血壓暫時輕微的降低(見注意事項)。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。肺血管舒張劑可能會使肺靜脈阻塞性疾病(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疾病患者的臨床數據，故不建議對這種患者投與REVATIO。投與sildenafil時，如果出現肺水腫的病徵，應考慮伴有PVOD的可能性。

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)。
- 色素性視網膜炎的患者(少數此類患者有視網膜磷酸二酯酶的遺傳性異常)。
- 正在接受bosentan治療的患者。

#### 注意事項

##### 一般注意事項

處方REVATIO之前，必須注意下列重要事項：

- 第五型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑與α阻斷劑併用時須小心。PDE5抑制劑(包括sildenafil)與α交感神經阻斷劑都是血管舒張劑，有降血壓的效果。併用血管舒張劑時，預料會對血壓產生加成效應。在某些患者，併用這兩類藥物會使血壓顯著下降，引起症狀性低血壓。在sildenafil與α阻斷劑的交互作用研究中(見藥物交互作用)，有發生眩暈與頭昏等症狀性低血壓的案例報告。在這些交互作用研究期間沒有發生昏厥或昏倒的案例報告。必須考慮合併使用PDE5抑制劑和α阻斷劑可能受其他變數影響的事實，包括血管內容積枯竭及同時使用降血壓藥物。
- REVATIO應慎用於有下列疾病之患者：陰莖構造畸形(如陰莖彎曲、陰莖海綿體纖維變性、Peyronie氏病)，容易引起陰莖異常勃起的疾病(如鑷狀紅血球性貧血、多發性骨髓瘤、白血病)。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。
- 無論單獨使用或與阿司匹靈併用，sildenafil對出血時間都沒有影響。體外實驗顯示，sildenafil增強sodium nitroprusside(一氧化氮供體)的抗人類血小板凝集作用。在麻醉下的家兔，肝素與sildenafil併用對出血時間的延長有累加作用，但這種交互作用尚未在人體做過研究。
- 在結締組織疾病(CTD)繼發的肺動脈高血壓(PAH)患者中，鼻出血的發生率(sildenafil 13%，安慰劑0%)比在原發性肺動脈高血壓(PPH)患者中來得高(sildenafil 3%，安慰劑2%)。在sildenafil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%)。
- 出血性疾病患者和活動性消化潰瘍患者服用REVATIO的安全性未知。

##### 患者須知

醫師應該告訴患者，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。

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。醫師應建議患者，在使用所有PDE5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。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。NAION是視力減退(包括永久失明)的原因之一。在所有PDE5抑制劑(包括sildenafil)上市後的經驗裡，曾有少數NAION與使用PDE5抑制劑來治療男性勃起功能障礙有時間關聯的報告。不能決定這些事件是否與使用PDE5抑制劑或與其他因素有直接的關係。醫師也應與患者討論一眼已有NAION經歷的人發生NAION的風險比較高，包括這種人是否會因使用血管擴張劑(如PDE5抑制劑)而有不良的影響(見**不良反應**)。

雖然因果關係尚難確認，惟曾有病患疑似因使用PDE5抑制類藥品(包括Sildenafil、tadalafil及vardenafil成分藥品)而引起耳鳴或聽力減弱、聽力喪失等不良反應。

#### 藥物交互作用

與安慰劑組相比，肺動脈高血壓患者併用維生素K類似物及sildenafil發生出血(原發性鼻出血primarily epistaxis)的機率較高。

#### 其他藥物對REVATIO之影響

**體外試驗**：Sildenafil主要經由細胞色素P450的同分異構物CYP3A4(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，而這些同功酶的誘發劑則會增加sildenafil的清除。

**活動試驗**：臨床試驗資料的群體藥動學分析顯示，當與CYP3A4的受質併用，以及與CYP3A4的受質和β阻斷劑併用時，sildenafil的清除率降低及/或口服生體可用率升高。只有這些因素對sildenafil的藥動學有統計上顯著的影響。

臨床試驗的患者群資料顯示，sildenafil與CYP3A4抑制劑併用時，sildenafil的清除率降低。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倍高。這個濃度範圍包含了在與CYP3A4抑制劑併用(除了ketoconazole、itraconazole、ritonavir等強抑制劑以外的)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。健康的自願者同時服用sildenafil 50 mg和cimetidine 800 mg(一種非特異性CYP抑制劑)時，sildenafil的血漿濃度升高56%。當sildenafil 100 mg單一劑量與達到穩定狀態的CYP3A4抑制劑erythromycin (500 mg一天二次，共五天)併用時，sildenafil的全身暴露量(AUC)升高182%。此外，一項在健康自願者進行的研究顯示，當HIV蛋白酶抑制劑saquinavir(一種CYP3A4抑制劑)達到穩定狀態時(1200 mg一天三次)，併服sildenafil 100 mg單一劑量會使sildenafil的C<sub>max</sub>升高140%，sildenafil的AUC增加210%。更強的CYP3A4抑制劑對sildenafil血漿濃度的影響更大(見**用法用量**)。

另一項在健康自願者進行的研究顯示，當蛋白酶抑制劑ritonavir(CYP3A4的強抑制劑)達到穩定狀態時(500 mg一天二次)，併服sildenafil 100 mg單一劑量會使sildenafil的C<sub>max</sub>升高300%(4倍)，sildenafil的血漿AUC增加1000%(11倍)。在服藥後24小時，sildenafil的血漿濃度仍接近200 ng/mL；若是單獨使用sildenafil，血漿濃度則為5 ng/mL。這與ritonavir對許多P450受質有顯著的影響一致(見**警語及用法用量**)。雖然尚未研究REVATIO與其他蛋白酶抑制劑併用的交互作用，但預料併用會使sildenafil的血漿濃度升高。

一項在健康男性自願者進行的研究顯示，當穩定狀態的sildenafil (80 mg一天三次)與內皮素受體拮抗劑bosentan (中效CYP3A4、CYP2C9誘導劑，也可能是細胞色素P450 2C19的誘導劑) 125mg一天二次併用在穩定狀態時，會使sildenafil的AUC降低63%，sildenafil的C<sub>max</sub>降低55%。併用這兩種藥物不會使血壓(臥姿或立姿)出現臨床上顯著的變化。預料同時投與強效CYP3A4誘導劑會引起更大的sildenafil血漿濃度下降。

在藥物交互反應研究中，以doxazosin穩定病情的良性攝護腺肥大(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(見**注意事項：一般**)。

同時投與口服避孕藥(ethinyl estradiol 30µg和levonorgestrel 150µg)對sildenafil的藥動學沒有影響。

Sildenafil 100 mg單一劑量與atorvastatin 10 mg併服不會改變sildenafil或atorvastatin的藥動學。

單一劑量的制酸劑(氫氧化鎂/氫氧化鋁)對sildenafil的生體可用率沒有影響。

#### REVATIO對其他藥物的影響

**體外試驗**：Sildenafil是細胞色素P450同功酶1A2、2C9、2C19、2D6、2E1和3A4 (IC50>150µM)的弱抑制劑。

**活體試驗**：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。

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。

Sildenafil (50 mg)不會增加阿司匹靈(150 mg)引起的出血時間延長。

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。

當健康自願者併用bosentan (125 mg一天二次)和sildenafil (80 mg一天三次)，會使sildenafil的AUC降低63%，bosentan的AUC增加50%。

一項在健康自願者進行的研究顯示，sildenafil (100 mg)不會影響HIV蛋白酶抑制劑saquinavir和ritonavir的穩定狀態藥動學，後兩者都是CYP3A4的受質。

Sildenafil對口服避孕藥(ethinyl estradiol 30µg和levonorgestrel 150µg)的血漿濃度沒有影響。

#### 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/m<sup>2</sup>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瘤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。

#### 懷孕

**懷孕用藥分級B級**。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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>計算，相當於人類建議劑量的5倍)。對懷孕婦女尚未進行適當且有良好對照的sildenafil試驗。

#### 授乳的母親

目前不知sildenafil citrate及/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，故對授乳婦投與REVATIO時須小心。

#### 兒童使用

Sildenafil用於肺動脈高血壓病童的安全性和有效性尚未確立。

#### 老年人使用

健康老年自願者(65歲以上)的sildenafil清除率降低，但是臨床試驗包含的受試者人數不夠多，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、心臟功能減退，合併症或合併其他藥物治療等情況，故應該審慎選擇劑量。

#### 不良反應

安全性資料來自於關鍵研究和一項在277名接受治療的肺動脈高血壓患者進行的開放性標記延伸研究。研究的劑量高達80 mg一天三次。REVATIO治療組患者在20 mg一天三次的建議劑量時，因不良反應停藥的頻率低(3%)，和安慰劑一樣(3%)。

在肺動脈高血壓的關鍵安慰劑對照試驗中，接受REVATIO建議劑量(20 mg一天三次)治療的患者，不良反應發生率大於3%。且在REVATIO組患者比在安慰劑患者常見的藥物不良反應列於表2。不良反應通常是短暫的，性質多為輕至中度。

**表2. 發生率大於≥3%且高於安慰劑之不良反應**

不良反應 %	安慰劑 (n=70)	Sildenafil 20 mg一天三次 (n=69)	扣除安慰劑
鼻出血	1	9	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
其他未註明之鼻炎	0	4	4
其他未註明之腹瀉	6	9	3
肌痛	4	7	3
發熱	3	6	3
其他未註明之胃炎	0	3	3
發炎	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。

在關鍵研究中，視網膜出血的發生率在sildenafil的建議劑量20 mg一天三次時是1.4%，而安慰劑是0%；在所有的sildenafil受測劑量是1.9%，而安慰劑是0%。在sildenafil的建議劑量時，並在所有的sildenafil受測劑量下，眼出血的發生率都是1.4%，而安慰劑是1.4%。發生這些事件的患者有出血的危險因子，包括同時接受抗凝血治療。

#### 上市後使用經驗

Sildenafil citrate上市後，曾有報告指出，在適用於男性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 citrate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。當用於治療男性勃起功能障礙時，曾有少數非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)與上市後使用第五型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑(包括sildenafil citrate)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。這些患者大多數有(但不是全部都有)罹患NAION的潛在解剖或血管危險因子，包括(但未必僅限於)低視杯視盤比(「擁擠的視盤」)、年紀超過50歲、糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高脂血症、與吸煙等。無法確認這些事件是否與使用PDE5抑制劑、患者的潛在血管危險因子或解剖缺陷、合併這些危險因子、或其他因素有直接的關係(見**注意事項/患者須知**)。

雖然因果關係尚難確認，惟曾有病患疑似因使用PDE5抑制類藥品(包括Sildenafil、tadalafil及vardenafil成分藥品)而引起耳鳴或聽力減弱、聽力喪失等不良反應。

#### 其它事件：

在REVATIO的上市後使用期間曾發現的其它不良事件如下所列。這些事件並不包括已見於臨床試驗報告和已列於本節其它段落中的不良事件。收錄這些事件的考量因素為其嚴重程度、通報頻率、缺乏明確的其它因果關係、或是併有這些因素。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。

**神經疾患**：癲癇發作、癲癇復發

#### 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與血漿蛋白結合力很強且並不於尿中排除，腎臟透析並不被建議。

#### 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，隨餐或其他腹服用皆可。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。低於20 mg一天三次的劑量未經測試，是否有效仍未知。

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抑制劑(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**注意事項：藥物交互作用**)。

強效CYP3A4誘發劑(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**警語及注意事項：藥物交互作用**)。

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。

#### 包裝

PVC/鋁箔泡殼包裝，每片15顆。

#### 儲存

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

**藥 商**：輝瑞大藥廠股份有限公司

**地 址**：台北縣淡水鎮中正東路二段177號

**製造廠**：Pfizer PGM

**廠 址**：Zone Industrielle, 29 Route des Industries, 37530 Poce-sur-Cisse, France

修訂日期：USPI 2007年10月