

威而鋼口溶膜50毫克

VIAGRA 50 mg orally disintegrating films

衛部藥輸字 第 028643 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-01-25

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每片口溶膜含sildenafil citrate相當於sildenafil 50毫克。

1.2 賦形劑

羥丙纖維素

聚乙二醇400

交聯普維酮

聚維酮

三氯蔗糖

聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物

左旋薄荷醇

羥丙甲纖維素

二氧化鈦

氧化鐵紅

1.3 劑型

口溶膜。

1.4 藥品外觀

淡紅色膜片。

2 適應症

成年男性勃起功能障礙。

[說明]：VIAGRA適用於治療成年男性的勃起功能障礙，亦即無法達到或維持足以完成滿意之性行為的陰莖勃起狀態。

VIAGRA必須在有性刺激的情況下才能發揮功效。

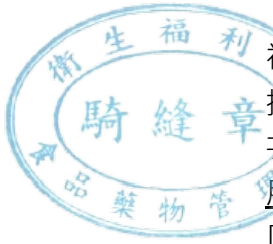
3 用法及用量

3.1 用法用量

劑量

成人

VIAGRA應視需要於性行為前約1小時服用。建議劑量為50毫克空腹服用，因為與食物併服會減慢吸收速率，並會延遲口溶膜的作用(參見第11節)。



視藥效與耐受性而定，可將劑量提高至100毫克。最大建議劑量為100毫克。須將劑量提高至100毫克的病人應連續服用兩片50毫克口溶膜。最高建議服藥頻率為每日一次。如須使用25毫克的劑量，應建議病人使用25毫克膜衣錠。

用法

口服使用。

應小心地撕開鋁箔小袋(不要切割開)。應以乾燥的手指拿取口溶膜置於舌面上，待溶散後再用水送服，或不用水直接吞服。將口溶膜自鋁箔小袋中取出後應立即服用。對須服用第二片50毫克口溶膜以達到100毫克劑量的病人，應於第一片口溶膜完全溶散後再服用第二片。

建議空腹服用口溶膜。口溶膜可用水送服，亦可不用水直接吞服。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

老年人(≥ 65 歲)：Sildenafil於老年病人體內清除率會下降，因此可以考慮使用25毫克的起始劑量。基於藥效及耐受性的考量，劑量可提高至50毫克或 100毫克。

腎功能不全

「成人」段落中的用藥建議也適用於輕至中度腎功能不全(肌酸酐廓清率=30-80毫升/分鐘)的病人。

就重度腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘)的病人而言，由於sildenafil的廓清率會下降，因此應考慮使用25毫克的劑量。視藥效與耐受性而定，可在必要時將劑量逐步提高至50毫克，最高至100毫克。

肝功能不全

就肝功能不全(如肝硬化)的病人而言，由於sildenafil的廓清率會下降，因此應考慮使用25毫克的劑量。視藥效與耐受性而定，可在必要時將劑量逐步提高至50毫克，最高至100毫克。

小兒

VIAGRA並不適用於18歲以下的病人。

正在服用其他藥品的病人

除了ritonavir不建議與sildenafil併用之外(參見第5.1節)，對同時接受CYP3A4抑制劑治療的病人，應考慮使用25毫克的起始劑量(參見第7節)。

為使接受 α 阻斷劑治療的病人發生姿勢性低血壓的可能性降至最低，使用 α 阻斷劑治療的病人應於達到穩定狀態後再開始使用sildenafil。此外，開始使用sildenafil時應考慮使用25毫克的劑量(參見第5.1與第7節)。

4 禁忌

對主成分或對第1.2節中所列的任何賦形劑過敏者。

一如其對一氧化氮/環鳥苷單磷酸(cGMP)通路的已知作用(參見第10.1節)，sildenafil已證實會增強硝酸鹽的降血壓作用，因此禁止與會釋出一氧化氮的藥物(如amyl nitrite)或任何形式的硝酸鹽併用。

PDE5抑制劑 (包括sildenafil) 與guanylate cyclase刺激劑 (如riociguat) 禁止併用，因為有可能引起症狀性低血壓 (參見第7節)。

治療勃起功能障礙的藥物(包括sildenafil)不可用於不適合進行性行為的男性(如患有嚴重心血管疾病[如不穩定型心絞痛或嚴重心臟衰竭]的病人)。

VIAGRA禁用於因非動脈炎性前部缺血性視神經病變(NAION)而有一眼視力喪失的病人，不論此事件是否與先前使用PDE5抑制劑有關(參見第5.1節)。

目前尚未研究過sildenafil用於下列病人的安全性，因此禁止用於這些病人：重度肝功能不全、低血壓(血壓 $< 90/50$ mmHg)、高血壓(血壓高於 $170/110$ mmHg)、最近曾發生中風或心肌梗塞、以及已知的遺傳性退化性視網膜病變，如色素性視網膜炎(這些病人有一小部分有視網膜磷酸二酯酶基因異常的現象)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

在考慮使用藥物治療之前，應先審閱病歷並進行身體檢查，藉以確定勃起功能障礙的診斷，以及評估可能的潛在病因。

心血管危險因子

在開始治療勃起功能障礙之前，醫師應考慮到病人的心臟血管功能，因為心臟風險與性行為之間有某種程度的關聯性。Sildenafil具有血管擴張的作用，因此會使血壓輕微而短暫地下降(參見第10.1節)。在處方sildenafil之前，醫師應審慎考慮患有某些潛在疾病的病人是否會因這種血管擴張作用而發生不良的影響，尤其是在合併性行為的情況下。對血管擴張劑較為敏感的病人包括左心室輸出阻塞(如主動脈狹窄、肥大性阻塞性心肌病變)的病人，或是患有罕見之多發性系統退化症候群，其表現為自主血壓控制功能嚴重減退的病人。

VIAGRA會增強硝酸鹽的降血壓作用(參見第4節)。

上市後曾有發生和使用VIAGRA有時間關聯性之嚴重心血管事件的報告，包括心肌梗塞、不穩定型心絞痛、心因性猝死、心室性心律不整、腦血管出血、短暫性腦缺血發作、高血壓及低血壓。這些病人大部分，但非全部有原先即存在的心血管危險因子。報告指出，許多事件都是發生於性行為期間或性行為之後不久，並有少數事件是在使用VIAGRA之後不久但未進行性行為的情況下發生。目前無法確認這些事件是否與這些因素或其他的因素有直接的關聯性。

陰莖異常勃起

對陰莖畸形(例如陰莖歪曲、陰莖海綿體纖維變性或Peyronie氏症)的病人，或是患有可能較容易發生陰莖異常勃起之疾病(如鎌狀細胞性貧血、多發性骨髓瘤或白血病)的病人，使用治療勃起功能障礙的藥物(包括sildenafil)時應謹慎。

Sildenafil的上市後使用經驗中，曾有長時間勃起和陰莖異常勃起之報告。如果病人勃起持續超過4小時，應立即就醫。陰莖異常勃起若未立即治療，可能會導致陰莖組織受損和永久性勃起功能障礙。

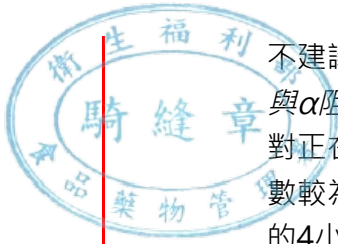
與其他PDE5抑制劑或其他治療勃起功能障礙的藥物併用

目前尚未研究過將sildenafil與其他PDE5抑制劑、或含sildenafil之其他治療肺動脈高血壓藥物(REVATIO)、或其他治療勃起功能障礙之藥物併用的安全性與療效，因此並不建議採用這種合併療法。

對視力的影響

曾有發生視力減退的自發性報告，並且被認定和使用sildenafil及其他PDE5抑制劑有關(請見第8.1節)。罕見的非動脈炎性前部缺血性視神經病變的自發性報告，也曾在一項與sildenafil及其他PDE5抑制劑有關的觀察性研究中發現(請見第8.1節)。應囑咐病人，如果視力突然減退，應停用VIAGRA並立即向醫師諮詢(參見第4節)。

與ritonavir併用



不建議將sildenafil與ritonavir合併投予(參見第7節)。

與 α 阻斷劑併用

對正在使用 α 阻斷劑的病人投予sildenafil時應謹慎，因為併用這兩種藥物可能會使少數較為敏感的病人發生症狀性低血壓(參見第7節)。這種情形最容易在投予sildenafil後的4小時內發生。為使發生姿勢性低血壓的可能性降至最低，使用 α 阻斷劑治療的病人應於達到血液動力學穩定狀態後再開始使用sildenafil。開始使用sildenafil時應考慮使用25毫克的劑量(參見第3.1節)。此外，醫師應告知病人如果發生姿勢性低血壓時的因應方式。

對出血的影響

以人類血小板所進行的研究顯示，sildenafil在體外會增強sodium nitroprusside的抗凝集作用。目前並無任何對患有出血性疾病或活動性胃潰瘍之病人投予sildenafil的安全性資料，因此，只有在經過審慎的效益風險評估之後才可對這些病人投予sildenafil。

女性

VIAGRA並不適用於女性。

5.3 操作機械能力

VIAGRA可能對駕駛及機械操作能力有些微影響。

由於在sildenafil的臨床試驗中曾有發生暈眩及視力改變的報告，因此，病人在駕駛或操作機器之前應提醒他們對VIAGRA所產生的反應。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

VIAGRA並不適用於女性。

6.2 哺乳

目前尚未對懷孕或哺乳婦女，進行足夠且充分對照的試驗。

6.3 有生育能力的女性與男性

在對大鼠和兔子口服投予sildenafil的生殖研究中，並未發現任何相關的不良作用。健康自願受試者口服單劑sildenafil 100毫克，對精子活動力或型態並無影響(見12節)。

7 交互作用

其他藥物對sildenafil的影響

體外研究

Sildenafil主要是經由細胞色素P450 (CYP)同功酶3A4 (主要途徑)與2C9 (次要途徑)的作用進行代謝。因此，這些同功酶的抑制劑可能會降低sildenafil的廓清率，而這些同功酶的誘導劑可能會增加sildenafil的廓清率。

體內研究

針對臨床試驗數據所進行的族群藥物動力學分析顯示，和CYP3A4抑制劑(如ketoconazole、erythromycin、cimetidine)合併投予會降低sildenafil的廓清率。雖然在這些病人中並未觀察到不良事件發生率升高的現象，將sildenafil與CYP3A4抑制劑合併投予時應考慮使用25毫克的起始劑量。



將達穩定狀態的HIV蛋白酶抑制劑ritonavir (一種極強效的P450抑制劑) (500毫克每日兩次)與sildenafil (單劑100毫克)合併投予會使sildenafil的 C_{max} 升高300% (變成4倍) , 並使sildenafil的血漿中AUC升高1,000% (變成11倍) 。經過24小時之後, sildenafil的血漿中濃度仍高達200 ng/ml左右; 而單獨投予sildenafil時則僅為5 ng/ml左右。這也符合ritonavir會對廣泛之P450受質產生明顯影響的特性。Sildenafil對ritonavir的藥物動力學並無任何影響。根據這些藥物動力學的結果, 並不建議將sildenafil與ritonavir合併投予(參見第5.1節), 且在任何情況下, 48小時內所投予之sildenafil的最大劑量都不可超過25毫克。

將達穩定狀態的HIV蛋白酶抑制劑saquinavir (一種CYP3A4抑制劑) (1200毫克每日三次)與ritonavir (單劑100毫克)合併投予會使sildenafil的 C_{max} 升高140%, 並使sildenafil的AUC升高210%。Sildenafil對saquinavir的藥物動力學並無任何影響(參見第3.3節)。若與更強效的CYP3A4抑制劑(如ketoconazole與itraconazole)併用, 相信會產生更大的影響。

將單劑100毫克的sildenafil與達穩定狀態的erythromycin (一種CYP3A4中度抑制劑) (500毫克每天兩次, 連續5天)合併投予時, sildenafil的全身曝藥量(AUC)會升高182%。在正常的健康男性志願者中, 並無任何證據顯示azithromycin (每天500毫克, 連續3天)會對sildenafil或其在循環中之主要代謝物的AUC、 C_{max} 、 t_{max} 、排除速率常數或後續的半衰期產生任何影響。

對健康志願者合併投予cimetidine (800毫克) (一種細胞色素P450抑制劑及非專一性的CYP3A4抑制劑)與sildenafil (50毫克)會使sildenafil的血漿中濃度升高56%。

葡萄柚汁是一種弱效的CYP3A4腸壁代謝作用抑制劑, 可能會導致sildenafil的血漿中濃度略為升高。

單一劑量的制酸劑(氫氧化鎂/氫氧化鋁)並不會影響sildenafil的生體可用率。

雖然並非所有的藥物都進行過特定的交互作用研究, 但族群藥物動力學的分析顯示, 與下列各類治療併用時, 對sildenafil的藥物動力學並無任何影響: CYP2C9抑制劑(如tolbutamide、warfarin、phenytoin)、CYP2D6 (如選擇性血清素回收抑制劑、三環抗憂鬱劑)、thiazide及相關的利尿劑、亨利氏環利尿劑與保鉀利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣離子通道阻斷劑、 β 腎上腺素接受體拮抗劑或CYP450代謝作用誘導劑(如rifampicin及barbiturates)。研究對象為男性健康自願受試者, sildenafil併用內皮素拮抗劑bosentan (為CYP3A4 [中度]、CYP2C9的誘導劑, 也可能是CYP2C19的誘導劑) 的試驗顯示, 穩定劑量之bosentan (125 mg, 每天兩次)與sildenafil (80 mg, 每天三次), 造成sildenafil的AUC與 C_{max} 分別降低62.6%與55.4%。因此, 合併投予強效CYP3A4誘導劑如rifampin, 預期會導致sildenafil的血漿濃度更大幅降低。

Nicorandil是一種兼具鉀離子通道活化劑與硝酸鹽之作用的藥物。由於其具有硝酸鹽成分, 因此可能會與sildenafil發生嚴重的交互作用。

Sildenafil對其他藥物的影響

體外研究

Sildenafil是細胞色素P450同功酶1A2、2C9、2C19、2D6、2E1以及3A4的弱效抑制劑($IC_{50} > 150 \mu M$)。由於投予建議劑量之後的sildenafil尖峰血漿中濃度約為1 mM, 因此VIAGRA不太可能會改變這些同功酶之受質的廓清率。

目前並無任何關於sildenafil與非專一性磷酸二酯酶抑制劑(如theophylline或dipyridamole)間之交互作用方面的資料。

體內研究

一如其對一氧化氮/cGMP路徑的已知作用(參見第10.1節), sildenafil已證實會增強硝酸鹽的降血壓作用, 因此禁止與會釋出一氧化氮的藥物或任何形式的硝酸鹽併用(參見第4節)。



Riociguat: 臨床前研究顯示PDE5抑制劑與riociguat併用有加成性之全身性血壓降低的作用。在臨床研究中，riociguat已顯示會增強PDE5抑制劑的降血壓作用。在研究的族群中沒有證據證明併用有利臨床的療效。禁止併用riociguat與PDE5抑制劑(包括sildenafil)(參見第4節)。對正在使用 α 阻斷劑治療的病人合併投予sildenafil可能會使少數較為敏感的病人發生症狀性低血壓。這種情形最容易在投予sildenafil後的4小時內發生(參見第3.3與第5.1節)。在三項特定的藥物-藥物交互作用研究中，曾對穩定使用doxazosin治療的良性前列腺肥大(BPH)病人同時投予 α 阻斷劑doxazosin (4毫克與8毫克)和sildenafil (25毫克、50毫克或100毫克)。在這些研究族群中，分別曾觀察到臥位血壓平均額外降低7/7 mmHg、9/5 mmHg和8/4 mmHg，以及立位血壓平均額外降低6/6 mmHg、11/4 mmHg和4/5 mmHg的現象。對穩定使用doxazosin治療的病人同時投予sildenafil和doxazosin時，曾有少數病人發生症狀性低血壓的報告。這些報告包括暈眩和頭昏的感覺。

將sildenafil (50毫克)與tolbutamide (250毫克)或warfarin (40毫克)合併投予之後，並未發現任何明顯的交互作用，這兩種藥物都是透過CYP2C9的作用進行代謝。

Sildenafil (50毫克)並不會促進乙醯水楊酸(150毫克)所引起的出血時間延長現象。

在血中酒精平均最高濃度為80 mg/dl的健康志願者中，sildenafil (50毫克)並不會增強酒精的降血壓作用。

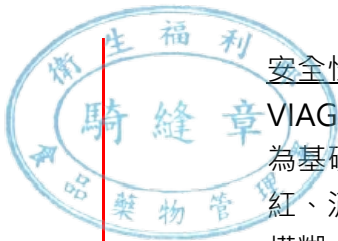
下列類別之抗高血壓藥物的綜合資料顯示，在使用sildenafil之病人中的副作用概況和使用安慰劑治療者並無任何差異：利尿劑、 β 阻斷劑、ACE抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、抗高血壓藥物(血管擴張劑與中樞神經作用劑)、腎上腺素激性神經元阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑與 α 腎上腺素接受體阻斷劑。在一項對高血壓病人合併投予sildenafil (100毫克)和amlodipine的特定交互作用研究中，臥位收縮壓有額外降低8 mmHg的現象。相對應的臥位舒張壓額外降低幅度則為7 mmHg。這些血壓額外降低的現象在程度上和對健康志願者單獨投予sildenafil時所見者大致相當(參見第12節)。

Sildenafil (100毫克)並不會影響HIV蛋白酶抑制劑saquinavir與ritonavir的穩定狀態藥物動力學，這兩種藥物皆為CYP3A4的受質。

在健康男性自願受試者中，穩定劑量之sildenafil (80 mg 每日三次)，會導致bosentan (125 mg 每日兩次)的AUC增加49.8%， C_{max} 增加42%。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應



安全性概況摘要

VIAGRA的安全性概況係以9570位在74項雙盲安慰劑對照性臨床研究中之病人的資料為基礎。在臨床研究中，使用sildenafil治療之病人最常通報的不良反應為頭痛、潮紅、消化不良、鼻塞、頭暈、噁心、熱潮紅、視覺異常、藍光幻視(cyanopsia)和視覺模糊。

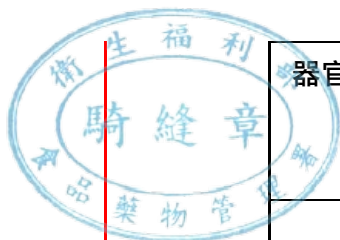
透過上市後監視系統所收集的不良反應大約涵蓋> 10年的時間。由於並非所有的不良反應都會回報給銷售許可證持有廠商並被納入安全性資料庫，因此無法確切估算這些反應的發生頻率。

不良反應列表

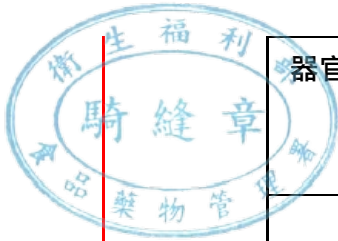
下表依系統器官類別與發生頻率(極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、少見($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$))列出了所有在臨床試驗中之發生率高於安慰劑組且具醫學重要性的不良反應。在各個發生頻率欄中，不良反應都是依嚴重程度由高至低列出。

表1：在對照性臨床研究中之發生率高於安慰劑組且具醫學重要性的不良反應，以及透過上市後監視系統通報的具醫學重要性的不良反應

器官系統類別	極常見 ($\geq 1/10$)	常見 ($\geq 1/100$ 且 < $1/10$)	少見 ($\geq 1/1,000$ 且 < $1/100$)	罕見 ($\geq 1/10,000$ 且 < $1/1,000$)
感染與寄生蟲 感染			鼻炎	
免疫系統疾患			過敏	
神經系統疾患	頭痛	頭暈	嗜睡、 感覺遲鈍	腦血管意外、 暫時性腦缺血、 癲癇發作*、 癲癇復發*、 暈厥
眼睛視力方面 異常		視覺顏色失真 **、 視覺異常、 視覺模糊	淚液分泌失調 ***、 眼睛疼痛、 畏光、 閃光幻視 (photopsia)、 眼睛充血、 視覺亮度異常、 結膜炎	非動脈炎性前 部缺血性視神 經病變 (NAION)*、 視網膜血管阻 塞*、 視網膜出血、 動脈硬化性視 網膜病變、 視網膜疾患、 青光眼、 視野缺損、 複視、



器官系統類別	極常見 (³ 1/10)	常見 (³ 1/100 且 < 1/10)	少見 (³ 1/1,000 且 < 1/100)	罕見 (³ 1/10,000 且 < 1/1,000)
				視力降低、 近視、 眼睛疲勞、 玻璃體懸浮物 (vitreous floaters)、 虹膜疾患、 瞳孔放大、 虹視 (halo vision)、 眼睛水腫、 眼睛腫脹、 眼睛疾患、 結膜充血、 眼睛刺激、 眼睛感覺異 常、 眼瞼水腫、 鞏膜變色
耳朵與內耳疾 患			眩暈、 耳鳴	耳聾
心臟疾患			心跳過快、 心悸	心因性猝死*、 心肌梗塞、 心室性心律不 整*、 心房纖維顫 動、 不穩定型心絞 痛
血管疾患		潮紅、 熱潮紅	高血壓、 低血壓	
呼吸道、胸腔 與縱膈疾患		鼻塞	流鼻血、 鼻竇充血	喉嚨緊繃感、 鼻腔水腫、 鼻腔乾燥
胃腸道疾患		噁心、 消化不良	胃食道逆流 症、 嘔吐、	口腔感覺遲鈍 (hypoaesthesia oral)



器官系統類別	極常見 (³ 1/10)	常見 (³ 1/100 且 < 1/10)	少見 (³ 1/1,000 且 < 1/100)	罕見 (³ 1/10,000 且 < 1/1,000)
			上腹痛、 口乾	
皮膚與皮下組織疾患			皮疹	史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome (SJS)*)、 毒性表皮壞死溶解症 (TEN)*
肌肉骨骼與結締組織疾患			肌肉痛、 四肢疼痛	
腎臟與尿道疾患			血尿	
生殖系統與乳房疾患				陰莖出血、 陰莖異常勃起*、 射精出血、 勃起時間延長
全身性疾患與投藥部位症狀			胸痛、 疲倦、 感覺燥熱	易怒
檢查發現			心跳速率升高	

* 僅在上市後監視期間通報

** 視覺顏色失真：綠幻視 (Chloropsia)、部分色盲 (Chromatopsia)、藍光幻視 (Cyanopsia)、紅視症 (Erythropsia) 和黃視症 (Xanthopsia)

*** 淚液分泌疾患：乾眼症、淚液疾患和淚液分泌增加

通報疑似不良反應

在藥品獲得授權核准後，通報疑似不良反應是相當重要的。這讓我們得以持續監測藥品的效益/風險。

9 過量

在劑量最高達800毫克的單劑志願者研究中，不良反應和在使用較低劑量時所見者大致相同，但發生率與嚴重程度有升高的現象。200毫克的劑量並不能使療效增強，但不良反應(頭痛、潮紅、頭暈、消化不良、鼻塞、視力改變)的發生率有升高的現象。

如果用藥過量，應視需要採取標準的支持措施。由於sildenafil會與血漿蛋白高度結合，並且不會透過尿液排出體外，因此一般並不認為腎臟透析可提高其廓清率。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療分類：泌尿科用藥；勃起功能障礙用藥，ATC代碼：G04B E03。

作用機制

Sildenafil是一種用於治療勃起功能障礙的口服藥物。在自然狀態下，亦即有性刺激的情況下，sildenafil可提高陰莖的血流量，從而使已經減弱的勃起功能恢復正常。

陰莖勃起的生理機制涉及受到性刺激時在陰莖海綿體釋放一氧化氮(NO)的作用。然後，一氧化氮會活化一種稱為guanylate cyclase的酵素，此酵素會使環鳥苷單磷酸(cGMP)的含量升高，從而在陰莖海綿體內產生平滑肌鬆弛作用，並讓血液流入。

Sildenafil是一種對陰莖海綿體中之cGMP特異性磷酸二酯酶第5型(PDE5)具有選擇性的強效抑制劑，PDE5在陰莖海綿體中會產生促使cGMP分解的作用。Sildenafil對於勃起作用仍在周邊。Sildenafil對分離出來的人類陰莖海綿體並不會產生直接的鬆弛作用，但會強力增進NO對此組織的鬆弛作用。當NO/cGMP途徑因性刺激而受到活化時，sildenafil的PDE5抑制作用會促使陰莖海綿體內的cGMP含量升高。因此，必須在有性刺激的情況下才能使sildenafil產生預期的有利藥理作用。

10.2 藥效藥理特性

藥效學

體外研究顯示，sildenafil對涉及勃起過程的PDE5具有選擇性。其對PDE5的作用要比對其他已知磷酸二酯酶的作用更強。其選擇性要比視網膜中涉及光傳導路徑的PDE6高出10倍。在最高建議劑量下，其選擇性為PDE1的80倍，為PDE2、3、4、7、8、9、10及11的700倍。尤其是，sildenafil對PDE5的選擇性要比PDE3高出4,000倍，PDE3乃是與控制心臟收縮力有關的cAMP特異性磷酸二酯酶異構物。

10.3 臨床前安全性資料

在探討安全性藥理學、重複劑量毒性、基因毒性、致癌性及生殖發育毒性之傳統研究所獲得的臨床前資料中，並未發現任何特殊的人體危害。

11 藥物動力學特性

吸收

Sildenafil口服後會迅速被吸收；禁食狀態下口服本藥可以在30到120分鐘內(中位數60分鐘)觀察到最高血中濃度。其口服之平均絕對生體可用率是41% (範圍在25至63%之間)。口服sildenafil之藥物動力學在建議劑量下(25 mg-100 mg)呈線性關係。

將膜衣錠與高脂肪食物併服時，sildenafil吸收速率會降低， T_{max} 平均延遲60分鐘， C_{max} 平均也降低了29%。目前未有VIAGRA口溶膜與食物併服的藥動學研究。當空腹時，50毫克的口溶膜在不配水或配水吞服的情況下皆與50毫克的膜衣錠具有生體相等性。

分佈

穩定狀態下sildenafil的平均分佈體積(Vss)是105公升，顯示其分佈深入各組織。Sildenafil以及其在循環中主要之N-desmethyl代謝物，兩者與血漿蛋白結合的比例都將近96%。蛋白結合與整體藥物濃度無關。

16 位健康的志願者在服用 sildenafil 在(100 mg 單一劑量)1.5 及 4 小時後，精液中 sildenafil 之平均濃度只有同一時間點中，血漿濃度之 18% 及 17%。服藥 90 分鐘之後，存在於射出精液中的量，低於服藥量的 0.0002%。

代謝

Sildenafil 主要是由 CYP3A4 (主要途徑) 與 CYP2C9 (次要途徑) 的肝臟微粒體異酵素群來清除。主要的循環代謝物是來自 sildenafil 的 N-demethylation。這種代謝物對 PDE 的選擇性與 sildenafil 相似，並對 PDE5 其體外力價將近是母藥的 50%。此代謝物的最大血漿濃度約為是 sildenafil 的 40%。這種 N-desmethyl 代謝物會進一步地被代謝，其最終半衰期大約為 4 小時。排除

Sildenafil 的全身清除率為 41 L/h，其半衰期是 3-5 小時。不論口服或靜脈注射之後，sildenafil 以代謝物的形式主要排泄到糞便裡(大約是口服劑量的 80%)，少數則由尿中(約為口服劑量的 13%)排除。

特殊病人族群的藥物動力學

老年人

健康老年志願者(65 歲或 65 歲以上)其 sildenafil 的清除率會降低，游離血漿濃度則比年輕志願者(18-45 歲)高出 40%。然而，由安全性資料的分析顯示年齡對副作用的發生率並沒有影響。

腎功能不全

具有輕微($\text{Clcr}=50\text{-}80\text{ mL/min}$)與中度($\text{Clcr}=30\text{-}49\text{ mL/min}$)腎功能受損之志願者口服單一劑量 sildenafil (50 mg) 的藥物動力學並沒有改變。腎功能嚴重($\text{Clcr} \leq 30\text{ mL/min}$)受損之志願者 sildenafil 的清除率會降低，與年紀相當但腎功能並無受損的志願者相比，AUC (100%) 和 C_{max} (88%) 都會增加。

肝功能不全

肝硬化(Child-Pugh A 與 B)之志願者其 sildenafil 的清除率會降低，若與年紀相當但肝功能正常者的志願者相比，AUC (85%) 和 C_{max} (47%) 都會增加。Sildenafil 於重度肝功能不全病人之藥物動力學尚未進行研究。

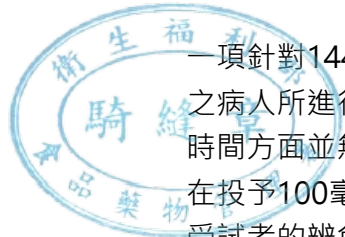
12 臨床試驗資料

臨床療效與安全性

有兩項特別設計的臨床研究曾評估 sildenafil 服藥後，病人對性刺激產生勃起反應的時間。在一項針對空腹病人所進行的陰莖體積變化檢測(RigiScan)研究中，就使用 sildenafil 後之勃起硬度達到 60% (足以進行性行為) 的病人而言，開始產生作用的中位時間為 25 分鐘(範圍為 12-37 分鐘)。在另一項 RigiScan 研究中，sildenafil 在投藥後 4-5 小時仍可使病人對性刺激產生勃起反應。

Sildenafil 會使血壓輕微而短暫地下降，就大多數的病例而言，這種現象並不會轉變成臨床作用。口服投予 100 毫克的 sildenafil 之後，臥位收縮壓的平均最大降低幅度為 8.4 mmHg。相對應的臥位舒張壓變化則為 5.5 mmHg。這些血壓下降的現象與 sildenafil 的血管擴張作用相符合，並可能是血管平滑肌中的 cGMP 含量升高所致。在健康志願者中，單一口服劑量最高達 100 毫克的 sildenafil 並不會對 ECG 產生任何具臨床關聯性的影響。

在一項針對 14 名嚴重冠狀動脈疾病(CAD) (至少有一條冠狀動脈的狹窄程度 > 70%) 病人探討口服單劑 100 毫克之 sildenafil 的血液動力學作用的研究中，休息狀態下的平均收縮壓與舒張壓分別較基礎值降低了 7% 與 6%。平均肺收縮壓降低了 9%。Sildenafil 對心輸出量並無任何影響，也不會降低通過已狹窄化之冠狀動脈的血流量。



一項針對144名患有勃起功能障礙及慢性穩定型心絞痛且規律使用抗心絞痛藥品(不包括硝酸鹽)之病人所進行的雙盲安慰劑對照性運動壓力試驗，結果顯示sildenafil與安慰劑在心絞痛發生的時間方面並無任何具臨床關聯性的差異。

在投予100毫克的劑量1小時之後，進行Farnsworth-Munsell 100色感測驗的結果發現，有些受試者的辨色能力(藍/綠)有輕微而短暫的變化，但在投藥2小時後即無任何明顯影響。這種辨色能力改變之現象的發生機制推測可能與視網膜中涉及光傳導路徑的PDE6受到抑制有關。

Sildenafil對視力或對比敏感度並無任何影響。一項針對已證實患有早期年齡相關性黃斑部退化之病人所進行的小型安慰劑對照研究中(n=9)顯示，sildenafil(單劑100毫克)並不會使所進行之視力測驗(視力、Amsler方格表測驗、模擬交通號誌辨色能力測驗、Humphrey視野計測驗及光照測驗)的結果發生任何明顯的變化。

健康志願者口服單劑100毫克的sildenafil之後，對精蟲的活動力或型態皆無任何影響(見6節)。

其他臨床試驗相關資訊

在臨床試驗中曾針對8000名以上19-87歲的病人投予sildenafil。所收錄的病人族群如下：老年人(19.9%)、高血壓病人(30.9%)、糖尿病病人(20.3%)、缺血性心臟病病人(5.8%)、高脂血症病人(19.8%)、脊髓受傷病人(0.6%)、憂鬱症病人(5.2%)、接受經尿道前列腺切除手術(TURP)的病人(3.7%)、接受根治性前列腺切除手術的病人(3.3%)。下列病人族群並未被完全收錄或是被排除於臨床試驗之外：接受骨盆腔手術的病人、接受放射治療後的病人、嚴重腎功能或肝功能受損的病人、以及患有某些心血管疾病的病人(參見第4節)。

在固定劑量研究中，通報其勃起功能因治療而獲得改善的病人比例為62% (25毫克)、74% (50毫克)及82% (100毫克)，在使用安慰劑的病人中則為25%。在對照性臨床試驗中，使用sildenafil之病人的停藥率極低，並且和使用安慰劑的病人大致相當。

綜合所有的試驗，於使用sildenafil治療後通報獲得改善的病人比例如下：心理性勃起功能障礙病人(84%)、混合性勃起功能障礙病人(77%)、器質性勃起功能障礙病人(68%)、老年人(67%)、糖尿病病人(59%)、缺血性心臟病病人(69%)、高血壓病人(68%)、接受TURP手術的病人(61%)、接受根治性前列腺切除手術的病人(43%)、脊髓受傷病人(83%)、憂鬱症病人(75%)。長期研究中支持sildenafil的安全性與療效。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

每片口溶膜皆個別包裝於熱封口之聚乙烯內襯鋁箔小袋中。

13.2 效期

請參閱外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於30°C 以下。請保存於原始包裝中，以避免接觸濕氣。

15 其他

處置及其他操作的特殊注意事項

無特殊要求。

版本：SPC20220826-2

製造廠

113.01.25



Kyukyu Pharmaceutical Co., Ltd.

Toyama Plant

藥商

暉致醫藥股份有限公司

32-7 Hibari, Imizu City, Toyama, Japan

臺北市信義區信義路5段7號27樓