

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 05 月 08 日

發文字號：字第 11204035 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 Revatio 20mg Film-Coated Tablets（瑞肺得膜衣錠 20 毫克，衛署藥輸字第 024622 號）－包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。

二、暉致醫藥藥品 Revatio 20mg Film-Coated Tablets（瑞肺得膜衣錠 20 毫克）

變更要點如下：

1.自批號 B752405、B752407 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。

2.外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站－藥品許可證。

3.新仿單版本為 USPI 201802-4。

三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及

健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅 輝 東



新包裝照片-1



舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



瑞肺得膜衣錠 20 毫克

REVATIO™ 20mg Film-Coated Tablets

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(12.3)]。

對於腎功能不全病人(包括嚴重腎功能不全，肌酸酐清除率 <30 mL/min)或肝功能不全病人(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 和抑制劑(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病人禁止使用 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 禁用於下列病人：

- 合併使用任何劑型之有機硝酸鹽的病人，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 病人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 病人的典型死因。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，應該小心考量病人有無某些潛在疾病，可能因為這種血管舒張作用而產生不良影響，例如病人正在治療高血壓、有休息狀態低血壓的病人(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病人。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疾病(PVOD)病人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人者的臨床數據，故不建議對此種病人投與 REVATIO。投與 sildenafil 時，如果出現肺水腫的病徵，須考慮伴有 PVOD 的可能性。

因為迄今尚無下列病人群使用 REVATIO 的安全性或療效的對照性臨床試驗資

料，對於此類病人處方 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病人；
- 有引發不穩定型心絞痛之冠狀動脈疾病的病人；
- 高血壓病人(BP>170/110 mmHg)；
- 正在接受 bosentan 治療的病人。

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 治療的病人中，鼻出血的發生率是 13%。在原發性肺動脈高血壓(PPH)病人無此影響 (REVATIO 3%，安慰劑 2%)。在 REVATIO 治療合併口服維生素 K 拮抗劑的病人中，鼻出血的發生率也比較高(9%，在未併用維生素 K 拮抗劑的病人中發生率是 2%)。

出血性疾病或活動性消化道潰瘍的病人服用 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。這些病人大部份(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(「視神經盤擁擠」)、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。

一項觀察性病例交叉研究評估使用 PDE-5 抑制劑之 NAION 的發作風險：立即使用 PDE-5 抑制劑(5 個半衰期內)之 NAION 發作風險(作為一類)與之前一段時間就開始使用 PDE-5 抑制劑之 NAION 的發作風險。結果顯示前者之 NAION 的風險約增加兩倍(風險評估為 2.15，95%信賴區間為 1.06, 4.34)。一項類似的研究報告了一致的結果，風險評估為 2.27 (95%信賴區間為 0.99, 5.20)。NAION 的其他危險因素，例如有視神經盤擁擠，可能造成這些研究中 NAION 病變的發生。

然而無論是罕見的上市後使用經驗或是觀察性研究中 PDE-5 抑制劑的使用與 NAION 病變的關聯，皆尚未證實 PDE-5 抑制劑的使用與 NAION 病變的因果關係 [見不良反應 (6.2)]。

建議病人在使用 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病人的安全性與有效性的對照性臨床資料(少數此類病人有視網膜磷酸二酯酶的遺傳性異常)。對於這些病人處方 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、病人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。

建議病人在使用 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 的病人不可服用 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病人(如陰莖彎曲、陰莖海綿體纖維性、Peyronie 氏病)，或患有容易引起陰莖異常勃起的疾病(如镰狀紅血球形貧血、多發性骨髓瘤、白血病的病人)。若陰莖持續勃起超過 4 小時，病人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 鐮刀型貧血症引發肺高壓之病人的血管閉塞危機

在一項以鐮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 用於治療鐮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/昆醫語及注意事項(5.2)/
- 視力喪失(昆醫語及注意事項(5.5)/
- 聽力喪失(昆醫語及注意事項(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)病人進行的開放性標記延伸研究[見臨床試驗(14)]。

REVATIO治療組病人在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)治療之病人中的發生率至少為3%，且在REVATIO組病人比在安慰劑組病人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病人中最為常見的不良反應(在REVATIO組病人中比在安慰劑組病人中常見，且在Revatio組中之發生率≥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	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
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
腎炎	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%。發生這些反應的病人有出血的危險因子，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病人中的不良反應(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、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。上述病人大多數(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、病人潛在的心血管疾病、上述因子的共同作用或其他因子有關。

神經系統

癱瘓發作、癱瘓復發

眼部

NAION/昆醫語與注意事項(5.3)與病人用藥諮詢(17)

7 藥物交互作用

硝酸鹽

REVAATIO 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 REVAATIO 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)病人同時服用 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。少數病人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。

Amiodipine

高血壓病人同時服用 sildenafil 100 mg 和 amiodipine 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 REVAATIO 合併投予時，應監測血壓變化[見醫語及注意事項(5.2)]。

8 特殊族群使用

8.1 懷孕

風險摘要

來自於隨機分配對照試驗、病例對照試驗以及病例系列之有限公開的資料未有報告指出在懷孕期間內服用 sildenafil 對重大出生缺陷、流產或不利母體或胎兒的結果具明確的相關性。未經治療的肺動脈高壓對母親和胎兒具有風險性 [見臨床考量]。使用 sildenafil 進行的動物生殖實驗結果顯示，當分別投與大鼠和兔子 32 倍和 65 倍於一天三次 20 mg 之人類建議劑量(RHD)時，未見胚胎-胎兒毒性或致畸性的證據 [參見資料]。

特定族群中出現重大出生缺陷和流產的背景評估風險仍屬未知。所有懷孕都具有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國一般族群中，臨床上公認懷孕的重大出生缺陷和流產的背景風險評估分別為 2-4%及 15-20%。

臨床考量

疾病相關的母體和/或胚胎/胎兒風險

未經治療的肺動脈高壓孕婦具有心臟衰竭、中風、早產、母親和胎兒死亡的風險。

資料

動物資料

在器官形成階段對懷孕的大鼠或兔子投與 sildenafil 200 mg/kg/天的劑量，未見致畸性、胚胎毒性或胎兒毒性的證據。按 mg/m^2 計算，該劑量分別相當於人類建議劑量（一天三次 20 mg）的 32 倍和 65 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ （按 mg/m^2 計算，相當於人類建議劑量的 5 倍）。

8.2 哺乳

風險摘要

來自於病例報告有限的公開的資料中描述人類乳汁中存在 sildenafil 及其活性代謝物。有關 sildenafil 對母乳哺育嬰兒的影響資訊尚不足夠，也無關於 sildenafil 影響母乳產生的資訊。在哺乳期間的有限臨床資料中明確地排除在哺乳期間 REVAATIO 對嬰兒的風險。

8.4 兒童使用

Revaio 未被准用於 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病人之間，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[見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 肝功能不全的病人

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 腎功能不全的病人

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

10 用藥過量

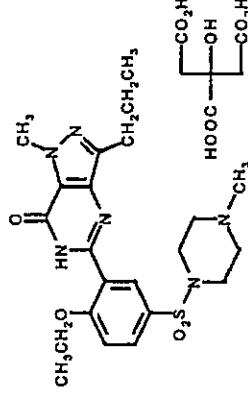
在單一劑量高達 800 mg 的健康自願者研究中，不良反應與低劑量時相似，但發生率增加。

當用藥過量時，須需要採取標準的支持療法。由於 sildenafil 與血漿蛋白結合能力很強且並不於尿中排除，腎臟透析並不被建議。

II 描述

REVATIO (磷酸二氫-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酶(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)、交聯甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、硬脂酸鎂、丙丙甲纖維素(hypromellose)、二氧化矽、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酶(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。在肺動脈高血壓病人，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 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 的選擇性只比 PDE6 強 10 倍，後者是存在於滑網膜的細胞，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一精脈舒張可能是由於 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 劑量的病人平均肺動脈壓(mPAP)，均達到具統計意義的降低(臨床試驗 1/4)之試驗 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 一天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(比平均值(95% CI))

	安慰劑 (N=65)*	Revatio 20 mg 一天三次 (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病人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，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病人，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。肺動脈高血壓病人長期服用 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。

肺動脈高血壓病人長期服用 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 對視覺的影響

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

吸收與分布

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，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。但在肺動脈高血壓病人，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病人的

sildenafil 藥動學的因素。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病人 sildenafil 的藥動學在統計上都沒有顯著的影響。

肺動脈高血壓病人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，肺動脈高血壓病人 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大概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($CL_{cr}=50\sim80\text{ mL/min}$)與中度($CL_{cr}=30\sim49\text{ mL/min}$)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_{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病人(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 ($IC_{50}>150\text{ }\mu\text{M}$) 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 酵素受質的藥物的藥動學造成影響。

體內研究

其他藥物對 sildenafil 之藥動學的影響及 sildenafil 對其他藥物之暴露量的影響分別如圖 1 與圖 2 所示。

圖 1. 其他藥物對 Sildenafil 之藥動學的影響

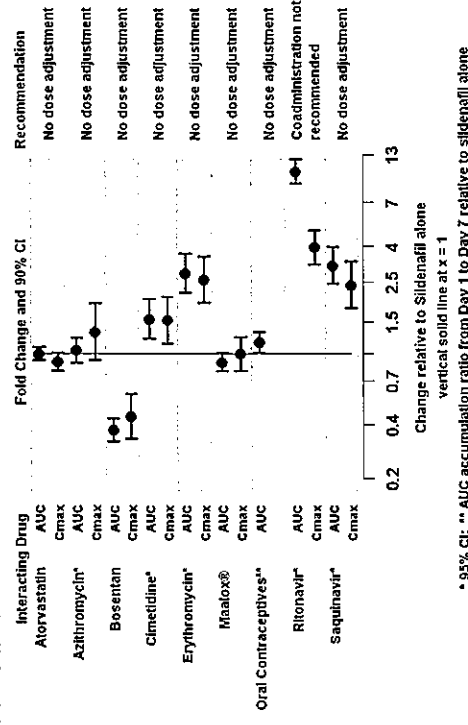
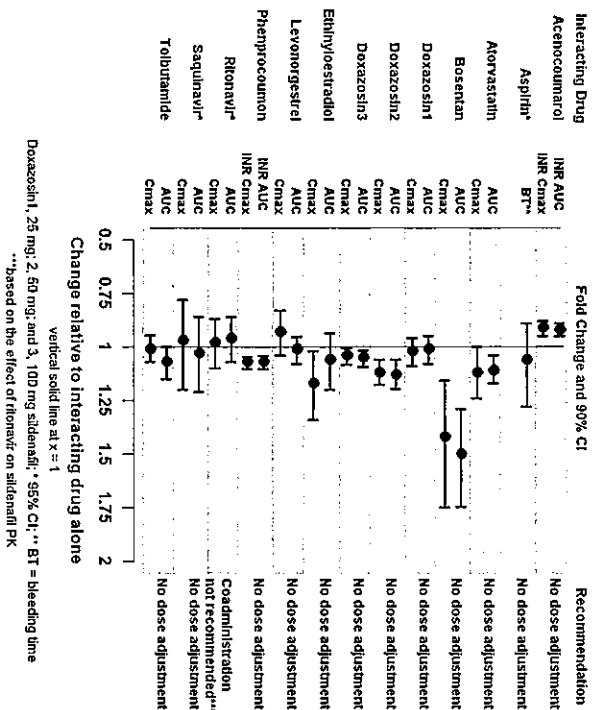


圖 2. Sildenafil 對其他藥物的影響



CYP3A4 抑制劑與併用劑

針對臨床試驗病人資料所進行的族群藥動學分析顯示，sildenafil 與輕/中度 CYP3A4 抑制劑併用時，sildenafil 的清除率會降低約 30%，與阻斷劑併用時，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 CYP3A4 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 CYP3A4 誘導劑合併投予預期會導致 sildenafil 的血中濃度明顯降低。針對臨床試驗病人資料所進行的族群藥動學分析顯示，與輕度 CYP3A4 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 藥動學的影響不明。

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

常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，檢測史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

肺動脈高血壓成人病人的研究

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 名肺動脈高血壓病人(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。病人主要是世界衛生組織(WHO)功能分類二至三級。背景治療包括抗凝血劑、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 的病人進行研究。

病人隨機接受安慰劑(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病人(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 3)，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 3. 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)

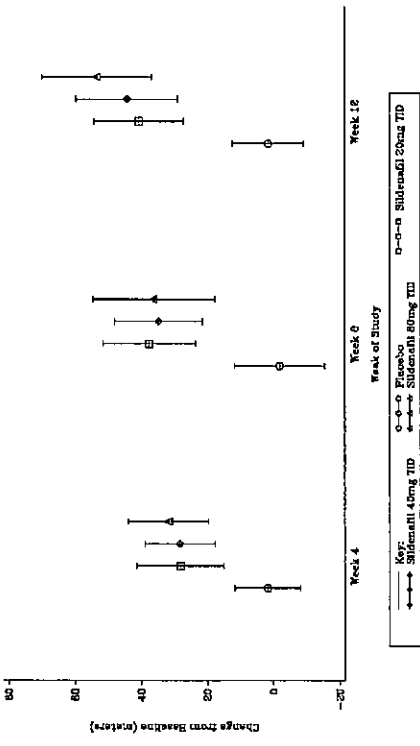


圖 4 所示為試驗一中針對第 12 週 6 分鐘步行距離相對於基線之變化所進行的次群療效分析，包括基線步行距離、病因、功能分類、性別、年齡及血液動力學參數不同的病人。

圖 4. 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)

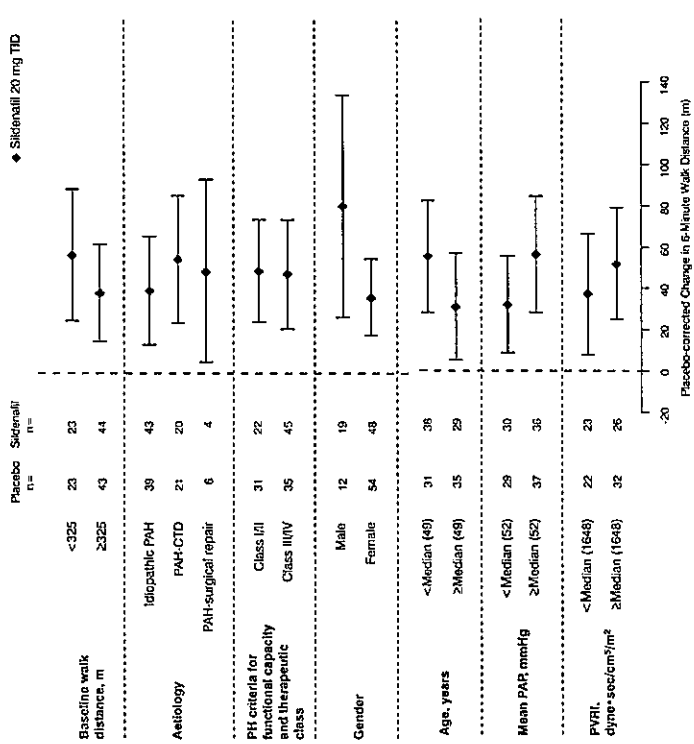


圖 4. 試驗一第 12 週時之 6 分鐘步行距離相對於基線的變化(公尺)：平均值(95%信賴區間)

277 名接受治療的病人中有 259 人進入長期無對照延伸研究。一年結束時，94% 的病人仍然存活。此外，服用 REVATIO 病人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病人中進行。病人在隨機分組之前 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)。將病人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)，且所有病人都持續接受靜脈注射 epoprostenol 的治療。

在基線時，病人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)。

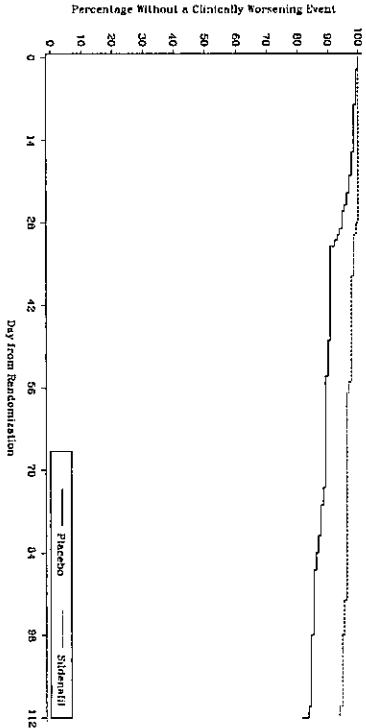
與服用安慰劑者相比，服用 REVATIO 的病人 mPAP 的降低有統計顯著性。觀察到經安慰劑校正治療效果的平均值-3.9 mmHg 並支持 REVATIO (95% CI：-5.7, -2.1) (p=0.0003)。

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病人人數描述於表 4。Kaplan-Meier 估計與分層對數等級檢定(stratified log-rank test)證明安慰劑組病人經歷臨床惡化事件的可能性比 REVATIO 組病人多 3 倍，而且 REVATIO 組病人與安慰劑組相比，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 5 所示。

表 4. 試驗二中的臨床惡化事件

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

圖 5. 試驗二 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 治療的病人中(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 療法一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病人中進行。肺動脈高血壓的病人，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。病人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)。

17 病人用藥諮詢

- 告訴病人，無論是常規或間歇性服用，有機酸胺類一概禁止與 REVATIO 併用。
- 告知病人 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 的病人不可服用 VIAGRA 或其他

PDE-5 抑制劑。

- 建議病人在使用 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。
- 建議病人在使用 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 Pocé-sur-Cisse, France

藥商：輝致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓

版本：USPI 201802-4

