

## **VIAGRA<sup>®</sup> (ODT)**

### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

VIAGRA<sup>®</sup> (ODT) 50 mg

### **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

VIAGRA<sup>®</sup> (ODT) 50 mg: Each tablet contains sildenafil citrate equivalent to 50 mg sildenafil.

For excipients, see section 6.1.

### **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Orodispersible tablet

Blue, diamond-shaped orodispersible tablets equivalent to 50 mg of sildenafil for oral administration, marked "V50" on one side.

### **4. CLINICAL PARTICULARS**

#### **4.1 Therapeutic indications**

Sildenafil is indicated for the treatment of erectile dysfunction, which is the inability to achieve or maintain a penile erection sufficient for satisfactory sexual performance.

In order for sildenafil to be effective, sexual stimulation is required.

#### **4.2 Posology and method of administration**

Sildenafil tablets are for oral administration.

### **Use in adults**

The recommended dose is 50 mg taken on an empty stomach as needed approximately one hour before sexual activity. Based on efficacy and toleration, the dose may be increased to 100 mg or decreased to 25 mg film-coated tablets. The maximum recommended dose is 100 mg. For patients requiring a dose increase to 100 mg, two 50 mg orodispersible tablets should be administered sequentially. The maximum recommended dosing frequency is once per day. There is a significant delay in absorption when the orodispersible tablets is taken with a high fat meal compared to the fasted state (see section 5.2 Pharmacokinetic properties). The orodispersible tablets can be taken with or without water.

### **Use in patients with impaired renal function**

Dosage adjustments are not required in patients with mild to moderate renal impairment (creatinine clearance = 30-80 mL/min).

Since sildenafil clearance is reduced in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), a 25 mg dose should be considered.

### **Use in patients with impaired hepatic function**

Since sildenafil clearance is reduced in patients with hepatic impairment (e.g., cirrhosis), a 25 mg dose should be considered.

### **Use in patients using other medications**

Given the extent of the interaction with patients receiving concomitant therapy with ritonavir (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction - Effects of other medicinal products on sildenafil), it is recommended not to exceed a maximum single dose of 25 mg of sildenafil in a 48-hour period.

A starting dose of 25 mg should be considered in patients receiving concomitant treatment with the CYP3A4 inhibitors (e.g., erythromycin, saquinavir, ketoconazole, itraconazole). See section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction.

In order to minimize the potential for developing postural hypotension, patients should be

stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. In addition, initiation of sildenafil at lower doses should be considered (see section 4.4 Special warnings and precautions for use and section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

### **Use in children**

Sildenafil is not indicated for use in children (<18 years old).

### **Use in elderly men**

Dosage adjustments are not required in elderly patients.

### **Method of administration**

The orodispersible tablet should be placed in the mouth, on the tongue, where it will rapidly disintegrate, and then be swallowed. The orodispersible tablets can be taken with or without water and should be taken immediately upon removal from the blister. For patients requiring a second 50 mg orodispersible tablet to make a 100 mg dose, the second tablet should be taken upon full disintegration of the first tablet.

It is recommended that the orodispersible tablets be taken on an empty stomach.

## **4.3 Contraindications**

Use of sildenafil is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any component of the tablet.

Sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effects of acute and chronic nitrates, and its administration to patients who are concurrently using nitric oxide donors, organic nitrates or organic nitrites in any form either regularly or intermittently is therefore contraindicated (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

The co-administration of PDE5 inhibitors, including sildenafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension.

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

A thorough medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction, determine potential underlying causes, and identify appropriate treatment.

There is a degree of cardiac risk associated with sexual activity; therefore, physicians may wish to consider the cardiovascular status of their patients prior to initiating any treatment for erectile dysfunction.

Agents for the treatment of erectile dysfunction should not be used in men for whom sexual activity is inadvisable (e.g., patients with severe cardiovascular disorders such as unstable angina or severe cardiac failure).

Serious cardiovascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, ventricular arrhythmia, cerebrovascular hemorrhage and transient ischemic attack have been reported post-marketing in temporal association with the use of sildenafil for erectile dysfunction. Most, but not all, of these patients had pre-existing cardiovascular risk factors. Many of these events were reported to occur during or shortly after sexual activity, and a few were reported to occur shortly after the use of sildenafil without sexual activity. Others were reported to have occurred hours to days after the use of sildenafil and sexual activity. It is not possible to determine whether these events are related directly to sildenafil, to sexual activity, to the patient's underlying cardiovascular disease, to a combination of these factors, or to other factors.

In clinical trials, sildenafil has been shown to have systemic vasodilatory properties that result in transient decreases in blood pressure (see section 5.1 Pharmacodynamic properties - Clinical studies). This is of little or no consequence in most patients. However, prior to prescribing sildenafil, physicians should carefully consider whether their patients with certain underlying conditions could be adversely affected by such vasodilatory effects, especially in combination with sexual activity. Patients with increased susceptibility to vasodilators include those with left ventricular outflow obstruction (e.g., aortic stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy), or those with the rare syndrome of multiple system atrophy manifesting as severely impaired autonomic control of blood pressure.

Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), a rare condition and a cause of decreased vision or loss of vision, has been reported rarely post-marketing with the use of all PDE5 inhibitors, including sildenafil. Most of these patients had risk factors such as low cup to disc ratio ("crowded disc"), age over 50, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia and smoking. An observational study evaluated whether recent use of PDE5 inhibitors, as a class, was associated with acute onset of NAION. The results suggest an approximate 2-fold increase in the risk of NAION within 5 half-lives of PDE5 inhibitor use. Based on published literature, the annual incidence of NAION is 2.5-11.8 cases per 100,000 males aged  $\geq 50$  per year in the general population. In case of sudden visual loss, patients should be advised to stop taking sildenafil and consult a physician immediately.

Individuals who have already experienced NAION are at increased risk of NAION recurrence. Therefore physicians should discuss this risk with these patients and whether they could be adversely affected by use of PDE5 inhibitors. PDE5 inhibitors, including sildenafil, should be used with caution in these patients and only when the anticipated benefits outweigh the risks.

Caution is advised when sildenafil is administered to patients taking an alpha-blocker, as the co-administration may lead to symptomatic hypotension in a few susceptible individuals (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction). In order to minimize the potential for developing postural hypotension, patients should be hemodynamically stable on alpha-blocker therapy prior to initiating sildenafil treatment. Initiation of sildenafil at lower doses should be considered (see section 4.2 Posology and method of administration). In addition, physicians should advise patients what to do in the event of postural hypotensive symptoms.

A minority of patients with the inherited condition retinitis pigmentosa have genetic disorders of retinal phosphodiesterases. There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with retinitis pigmentosa, therefore, sildenafil should be administered with caution to these patients.

*In vitro* studies with human platelets indicate that sildenafil potentiates the antiaggregatory effect of sodium nitroprusside (a nitric oxide donor). There is no safety information on the administration of sildenafil to patients with bleeding disorders or active peptic ulceration,

therefore sildenafil should be administered with caution to these patients.

Agents for the treatment of erectile dysfunction should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anemia, multiple myeloma, or leukemia).

Prolonged erections and priapism have been reported with sildenafil in post-marketing experience. In the event of an erection that persists longer than 4 hours, the patient should seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency could result.

The safety and efficacy of combinations of sildenafil with other PDE5 inhibitors, or other pulmonary arterial hypertension (PAH) treatments containing sildenafil, or other treatments for erectile dysfunction have not been studied, and the use of such combinations is not recommended.

Sudden decrease or loss of hearing has been reported in a small number of post-marketing and clinical trials cases with the use of all PDE5 inhibitors, including sildenafil. Most of these patients had risk factors for sudden decrease or loss of hearing. No causal relationship has been made between the use of PDE5 inhibitors and sudden decrease or loss of hearing. In case of sudden decrease or loss of hearing, patients should be advised to stop taking sildenafil and consult a physician promptly.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

##### **Effects of other medicinal products on sildenafil**

###### ***In vitro* studies:**

Sildenafil metabolism is principally mediated by the cytochrome P450 (CYP) isoforms 3A4 (major route) and 2C9 (minor route). Therefore, inhibitors of these isoenzymes may reduce sildenafil clearance and inducers of these isoenzymes may increase sildenafil clearance.

###### ***In vivo* studies:**

Population pharmacokinetic analysis of clinical trial data indicated a reduction in sildenafil clearance when co-administered with CYP3A4 inhibitors (such as ketoconazole,

erythromycin, cimetidine).

Cimetidine (800 mg), a cytochrome P450 inhibitor and a non-specific CYP3A4 inhibitor, caused a 56% increase in plasma sildenafil concentrations when co-administered with sildenafil (50 mg) to healthy volunteers.

When a single 100 mg dose of sildenafil was administered with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily for 5 days), there was a 182% increase in sildenafil systemic exposure (AUC). In addition, co-administration of the HIV protease inhibitor saquinavir, also a CYP3A4 inhibitor, at steady state (1,200 mg three times daily) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 140% increase in sildenafil  $C_{max}$  and a 210% increase in sildenafil AUC. Sildenafil had no effect on saquinavir pharmacokinetics. See section 4.2 Posology and method of administration. Stronger CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole and itraconazole would be expected to have greater effects.

Co-administration with the HIV protease inhibitor ritonavir, which is a highly potent P450 inhibitor, at steady state (500 mg twice daily) with sildenafil (100 mg single dose) resulted in a 300% (4-fold) increase in sildenafil  $C_{max}$  and a 1000% (11-fold) increase in sildenafil plasma AUC. At 24 hours, the plasma levels of sildenafil were still approximately 200 ng/mL, compared to approximately 5 ng/mL when sildenafil was dosed alone. This is consistent with ritonavir's marked effects on a broad range of P450 substrates. Sildenafil had no effect on ritonavir pharmacokinetics. See section 4.2 Posology and method of administration.

When the dose of sildenafil for subjects receiving potent CYP3A4 inhibitors was administered as recommended, the maximum free plasma sildenafil concentration did not exceed 200 nM for any individual and was consistently well tolerated. Single doses of antacid (magnesium hydroxide/aluminum hydroxide) did not affect the bioavailability of sildenafil.

In a study of healthy male volunteers, co-administration of the endothelin antagonist, bosentan, (an inducer of CYP3A4 [moderate], CYP2C9 and possibly of CYP2C19) at steady state (125 mg twice a day) with sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in 62.6% and 55.4% decrease in sildenafil AUC and  $C_{max}$ , respectively. Sildenafil

increased bosentan AUC and  $C_{max}$  by 49.8% and 42%, respectively. Concomitant administration of strong CYP3A4 inducers, such as rifampin, is expected to cause greater decreases in plasma concentrations of sildenafil.

Pharmacokinetic data from patients in clinical trials showed no effect on sildenafil pharmacokinetics of CYP2C9 inhibitors (such as tolbutamide, warfarin), CYP2D6 inhibitors (such as selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants), thiazide and related diuretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, and calcium channel blockers.

In healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500 mg daily for 3 days) on the AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , elimination rate constant, or subsequent half-life of sildenafil or its major circulating metabolite.

### **Effects of sildenafil on other medicinal products**

#### ***In vitro* studies:**

Sildenafil is a weak inhibitor of the cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 ( $IC_{50} >150 \mu M$ ).

Given sildenafil peak plasma concentrations of approximately 1  $\mu M$  after recommended doses, it is unlikely that sildenafil will alter the clearance of substrates of these isoenzymes.

#### ***In vivo* studies:**

Sildenafil was shown to potentiate the hypotensive effect of acute and chronic nitrates. Therefore, use of nitric oxide donors, organic nitrates, or organic nitrites in any form either regularly or intermittently with sildenafil is contraindicated (see section 4.3 Contraindications).

In three specific drug-drug interaction studies, the alpha-blocker doxazosin (4 mg and 8 mg) and sildenafil (25 mg, 50 mg, or 100 mg) were administered simultaneously to patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) stabilized on doxazosin therapy. In these study populations, mean additional reductions of supine blood pressure of 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, and 8/4 mmHg, and mean additional reductions of standing blood pressure of 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, and 4/5 mmHg, respectively, were observed. When sildenafil and



doxazosin were administered simultaneously to patients stabilized on doxazosin therapy, there were infrequent reports of patients who experienced symptomatic postural hypotension. These reports included dizziness and lightheadedness, but not syncope. Concomitant administration of sildenafil to patients taking alpha-blocker therapy may lead to symptomatic hypotension in a few susceptible individuals (see section 4.2 Posology and method of administration and section 4.4 Special warnings and precautions for use).

No significant interactions were shown when sildenafil (50 mg) was co-administered with tolbutamide (250 mg) or warfarin (40 mg), both of which are metabolized by CYP2C9.

Sildenafil (100 mg) did not affect the steady-state pharmacokinetics of the HIV protease inhibitors, saquinavir and ritonavir, both of which are CYP3A4 substrates (see above, Effects of other medicinal products on sildenafil).

Sildenafil at steady state (80 mg three times a day) resulted in a 49.8% increase in bosentan AUC and a 42% increase in bosentan  $C_{max}$  (125 mg twice a day) (see above, Effects of other medicinal products on sildenafil).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by aspirin (150 mg).

Sildenafil (50 mg) did not potentiate the hypotensive effect of alcohol in healthy volunteers with mean maximum blood alcohol levels of 0.08% (80 mg/dL).

No interaction was seen when sildenafil (100 mg) was co-administered with amlodipine in hypertensive patients. The mean additional reduction on supine blood pressure was 8 mmHg systolic and 7 mmHg diastolic.

Analysis of the safety database showed no difference in the side effect profile in patients taking sildenafil with and without antihypertensive medication.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

Sildenafil is not indicated for use in women.

No teratogenic effects, impairment of fertility or adverse effects on peri-/post-natal development were found in reproduction studies in rats and rabbits following oral administration of sildenafil.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant or lactating women.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

As dizziness and altered vision were reported in clinical trials with sildenafil, patients should be aware of how they react to sildenafil, before driving or operating machinery. The effect of sildenafil on the ability to drive and use machinery has not been studied.

#### 4.8 Undesirable effects

The adverse events were generally transient and mild to moderate in nature.

In fixed-dose studies, the incidence of some adverse events increased with dose.

The nature of the adverse events in flexible-dose studies, which more closely reflect the recommended dosage regimen, was similar to that for fixed-dose studies.

The most commonly reported adverse reactions were headache and flushing.

**Table 1: ADRs by SOC and CIOMS frequency category listed in order of decreasing medical seriousness within each frequency category and SOC.**

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>
Infections and infestations			Rhinitis	
Immune system disorders			Hypersensitivity	

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Somnolence	Seizure*; Seizure recurrence*; Syncope
Eye disorders		Vision blurred; Visual disturbance; Cyanopsia	Eye pain; Photophobia; Photopsia; Chromatopsia; Ocular hyperaemia; Visual brightness	Eye oedema; Eye swelling; Dry eye; Asthenopia; Halo vision; Xanthopsia; Erythropsia; Eye disorder; Conjunctival hyperaemia; Eye irritation; Abnormal sensation in eye; Eyelid oedema
Cardiac disorders			Tachycardia; Palpitations	
Vascular disorders		Hot flush; Flushing	Hypotension	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Nasal congestion	Epistaxis; Sinus congestion	Throat tightness; Nasal dryness; Nasal oedema
Gastrointestinal disorders		Nausea; Dyspepsia	Gastro oesophageal reflux disease; Vomiting; Abdominal pain upper; Dry mouth	Hypoaesthesia oral

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>
Skin and subcutaneous tissue disorders			Rash	
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Myalgia; Pain in extremity	
Reproductive system and breast disorders				Priapism*; Erection increased
General disorders and administration site conditions			Feeling hot	Irritability
Investigations			Heart rate increased	
*ADR identified post-marketing				

At doses above the recommended dose range, adverse events were similar to those detailed above but generally were reported more frequently.

In an analysis of double blind placebo-controlled clinical trials encompassing over 700 person-years of observation on placebo and over 1300 person-years on sildenafil, there were no differences in the incidence rate of myocardial infarction (MI) or in the rate of cardiovascular mortality for patients receiving sildenafil compared to those receiving placebo. The rates of MI were 1.1 per 100 person-years for men receiving sildenafil and for those receiving placebo. The rates of cardiovascular mortality were 0.3 per 100 person-years for men receiving sildenafil and those receiving placebo.

#### 4.9 Overdose

In studies with healthy volunteers of single doses up to 800 mg, adverse events were similar to those seen at lower doses but incidence rates and severities were increased.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required.

Renal dialysis is not expected to accelerate clearance as sildenafil is highly bound to plasma proteins and it is not eliminated in the urine.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Sildenafil, an oral therapy for erectile dysfunction, is the citrate salt of sildenafil, a selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5).

**Mechanism of Action:** The physiologic mechanism of erection of the penis involves release of nitric oxide (NO) in the corpus cavernosum during sexual stimulation.

NO then activates the enzyme guanylate cyclase, which results in increased levels of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), producing smooth muscle relaxation in the corpus cavernosum and allowing inflow of blood.

Sildenafil has no direct relaxant effect on isolated human corpus cavernosum, but enhances the effect of nitric oxide (NO) by inhibiting phosphodiesterase type 5 (PDE5), which is responsible for degradation of cGMP in the corpus cavernosum.

When sexual stimulation causes local release of NO, inhibition of PDE5 by sildenafil causes increased levels of cGMP in the corpus cavernosum, resulting in smooth muscle relaxation and inflow of blood to the corpus cavernosum.

Sildenafil at recommended doses has no effect in the absence of sexual stimulation.

Studies *in vitro* have shown that sildenafil is selective for PDE5. It's effect is more potent on PDE5 than on other known phosphodiesterases (10-fold for PDE6, >80-fold for PDE1,

>700-fold for PDE2, PDE3, and PDE4, PDE7-PDE11).

The approximately 4,000-fold selectivity for PDE5 versus PDE3 is important because PDE3 is involved in control of cardiac contractility.

## **Clinical studies**

### ***Cardiac***

Single oral doses of sildenafil up to 100 mg produced no clinically relevant changes in the ECGs of normal male volunteers.

The mean maximum decreases in supine systolic blood pressure following 100 mg oral dosing was 8.3 mmHg. The corresponding change in supine diastolic blood pressure was 5.3 mmHg.

Larger but similarly transient effects on blood pressure were recorded among patients receiving concomitant nitrates (see section 4.3 Contraindications and section 4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction).

In a study of the hemodynamic effects of a single oral 100 mg dose of sildenafil in 14 patients with severe coronary artery disease (CAD) (>70% stenosis of at least one coronary artery), the mean resting systolic and diastolic blood pressures decreased by 7% and 6%, respectively, compared to baseline. Mean pulmonary systolic blood pressure decreased by 9%. Sildenafil showed no effect on cardiac output, and did not impair blood flow through the stenosed coronary arteries, and resulted in improvement (approximately 13%) in adenosine-induced coronary flow reserve (in both stenosed and reference arteries).

In a double-blind, placebo-controlled trial, 144 patients with erectile dysfunction and stable angina, who were taking their regular antianginal medications (except nitrates) were exercised until limiting angina occurred. The duration of treadmill exercise was statistically significantly longer (19.9 seconds; 95% confidence interval: 0.9-38.9 seconds) in the evaluable patients who had taken a single dose of sildenafil 100 mg compared to patients who had taken a single dose of placebo. The mean exercise times (adjusted for baseline) to the onset of limiting angina were 423.6 and 403.7 seconds for sildenafil and placebo, respectively.

A randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study (sildenafil up to 100 mg) in males (N=568) with erectile dysfunction and arterial hypertension taking two or more antihypertensive agents was conducted. Sildenafil improved the erections in 71% of men compared to 18% in the placebo group, and 62% of attempts at sexual intercourse were successful with sildenafil compared to 26% on placebo. The incidence of adverse events was consistent with observations in other patient populations, as well as in the subjects taking three or more antihypertensive agents.

### ***Visual***

Mild and transient differences in color discrimination (blue/green) were detected in some subjects using the Farnsworth-Munsell 100 hue test at 60 minutes following a 100 mg dose, with no effects evident after 120 minutes post-dose. The postulated mechanism for this change in color discrimination is related to inhibition of PDE6, which is involved in the phototransduction cascade of the retina. *In vitro* studies show that sildenafil is 10-fold less potent against PDE6 than PDE5. Sildenafil has no effect on visual acuity, contrast sensitivity, electroretinograms, intraocular pressure, or pupillometry.

In a placebo-controlled, crossover study of patients with documented early age-related macular degeneration (n=9), sildenafil (single dose, 100 mg) was well-tolerated and demonstrated no clinically significant changes in the visual tests conducted (visual acuity, Amsler grid, color discrimination, simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress).

### ***Efficacy***

The efficacy and safety of sildenafil was evaluated in 21 randomized, double-blind, placebo-controlled trials of up to 6 months duration. Sildenafil was administered to more than 3000 patients aged 19-87, with ED of various etiologies (organic, psychogenic, mixed). The efficacy was evaluated by global assessment question, diary of erections, the International Index of Erectile Function (IIEF, a validated sexual function questionnaire) and a partner questionnaire.

Sildenafil efficacy, determined as the ability to achieve and maintain an erection sufficient for sexual intercourse, was demonstrated in all 21 studies and was maintained in long-term extension studies (one year). In fixed-dose studies, the proportions of patients

reporting that treatment improved their erections were 62% (25 mg), 74% (50 mg) and 82% (100 mg) compared to 25% on placebo. In addition to improvements in erectile dysfunction, analysis of the IIEF showed that sildenafil treatment also improved the domains of orgasm, satisfaction with intercourse and overall satisfaction.

Across all trials, the proportions of patients reporting improvement on sildenafil were 59% of diabetic patients, 43% of radical prostatectomy patients and 83% of patients with spinal cord injury (versus 16%, 15% and 12% on placebo, respectively).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Sildenafil pharmacokinetics are dose-proportional over the recommended dose range.

It is eliminated predominantly by hepatic metabolism (mainly cytochrome P450 3A4) and is converted to an active metabolite with properties similar to the parent, sildenafil.

### Absorption

Sildenafil is rapidly absorbed after oral administration, with mean absolute bioavailability of 41% (range 25%-63%).

Sildenafil inhibits the human PDE5 enzyme *in vitro* by 50% at a concentration of 3.5 nM. In man, the mean maximum free plasma concentration of sildenafil following a single oral dose of 100 mg is approximately 18 ng/mL, or 38 nM.

Maximum observed plasma concentrations are reached within 30 to 120 minutes (median 60 minutes) of oral dosing in the fasted state.

In a clinical study in 36 healthy males 45 years or older, sildenafil 50 mg orodispersible tablets administered without water were observed to be bioequivalent to the sildenafil 50 mg film-coated tablets. In the same study, the AUC was unchanged but the mean  $C_{max}$  was 14% lower when sildenafil 50 mg orodispersible tablets were administered with water compared to sildenafil 50 mg film-coated tablet.

When sildenafil orodispersible tablets was taken with a high fat meal, the rate of absorption of sildenafil was reduced (median  $T_{max}$  was delayed by about 3.4 hours and



mean  $C_{\max}$  was reduced by about 59%) compared to administration of sildenafil orodispersible tablets under fasting conditions.

### **Distribution**

The mean steady-state volume of distribution ( $V_{ss}$ ) for sildenafil is 105 L, indicating distribution into the tissues.

Sildenafil and its major circulating N-desmethyl metabolite are both approximately 96% bound to plasma proteins.

Protein binding is independent of total drug concentrations.

Based upon measurements of sildenafil in semen of healthy volunteers 90 minutes after dosing, less than 0.0002% (average 188 ng) of the administered dose may appear in the semen of patients.

### **Metabolism**

Sildenafil is cleared predominantly by the CYP3A4 (major route) and CYP2C9 (minor route) hepatic microsomal isoenzymes.

The major circulating metabolite results from N-desmethylation of sildenafil, and is itself further metabolized.

This metabolite has a PDE selectivity profile similar to sildenafil and an *in vitro* potency for PDE5 approximately 50% of the parent drug.

In healthy volunteers, plasma concentrations of this metabolite are approximately 40% of those seen for sildenafil.

The N-desmethyl metabolite is further metabolized, with a terminal half-life of approximately 4 hours.

### **Elimination**

The total body clearance of sildenafil is 41 L/h with a resultant terminal phase half-life of 3-5 hours. After either oral or intravenous administration, sildenafil is excreted as

metabolites predominantly in the feces (approximately 80% of administered oral dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 13% of the administered oral dose).

### **Pharmacokinetics in special patient groups:**

#### ***Elderly***

Healthy elderly volunteers (65 years or over) had a reduced clearance of sildenafil, resulting in approximately 90% higher plasma concentrations of sildenafil and the active N-desmethyl metabolite compared to those seen in healthy younger volunteers (18-45 years). Due to age-differences in plasma protein binding, the corresponding increase in free sildenafil plasma concentration was approximately 40%.

#### ***Renal Insufficiency***

In volunteers with mild (creatinine clearance = 50-80 mL/min) and moderate (creatinine clearance = 30-49 mL/min) renal impairment, the pharmacokinetics of a single oral dose of sildenafil (50 mg) were not altered.

In volunteers with severe (creatinine clearance = <30 mL/min) renal impairment, sildenafil clearance was reduced, resulting in approximately doubling of AUC (100%) and  $C_{max}$  (88%) compared to age-matched volunteers with no renal impairment (see section 4.2 Posology and method of administration).

In addition, N-desmethyl metabolite AUC and  $C_{max}$  values were significantly increased by 200% and 79%, respectively, in subjects with severe renal impairment compared to subjects with normal renal function.

#### ***Hepatic Insufficiency***

In volunteers with hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B), sildenafil clearance was reduced, resulting in increases in AUC (85%) and  $C_{max}$  (47%) compared to age-matched volunteers with no hepatic impairment (see section 4.2 Posology and method of administration). The pharmacokinetics of sildenafil in patients with severely impaired hepatic function (Child-Pugh class C) have not been studied.

### **5.3 Preclinical safety data**

No evidence of drug-related carcinogenicity was revealed in a 24-month study in rats at

doses up to 42 times the Maximum Recommended Human Dose (MRHD) on a mg/kg basis and approximately five times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis) and in an 18-21 month study in mice at doses up to 21 times the MRHD on a mg/kg basis (approximately two times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis).

Bacterial and *in vivo* mutagenicity tests were negative.

There was no effect on sperm motility or morphology after single 100 mg oral doses of sildenafil in healthy volunteers.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

In addition to the active ingredient, sildenafil citrate, each orodispersible tablet contains the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, silica hydrophobic colloidal, croscarmellose sodium, magnesium stearate, indigo carmine aluminium lake (E132), sucralose, mannitol, crospovidone, polyvinyl acetate, povidone, sweetness enhancer flavouring (contains: maltodextrin, flavouring, dextrin, residual water), natural special compound flavouring (contains: maltodextrin, glycerol, propylene glycol, flavouring, residual water), lemon flavouring (contains: maltodextrin, flavouring, alpha-tocopherol, residual water).

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf-life**

Please see details on carton.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30°C.

Store in the original package in order to protect from moisture.

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Viatrix (Thailand) Limited

## **8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER**

Reg. No. 1C 44/62 (N)

## **9. DATE OF AUTHORIZATION**

09 December 2019

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

07 March 2022

### **Warnings (based on the Ministry of Public Health Announcement)**

1. The drug is not aphrodisiac.
2. Administration to patients with cardiac disease who are concurrently using nitrates is contraindicated because of possible fatal outcome.
3. Use of sildenafil is contraindicated in children, women and patients with hepatic or renal dysfunction.
4. VIAGRA must not be taken more than once a day.
5. Concomitant administration with other antiimpotent drugs is contraindicated.
6. Immediate consultation to physicians is recommended, should the following symptoms occur, e.g., abnormal vision, bone pain, chest pain, tachycardia, perspiration and collapse from exhaustion.

## ไวอากร้า (โอดีที) VIAGRA® (ODT)

### 1. ชื่อยา

ไวอากร้า (โอดีที) 50 มก.

### 2. สูตรยา

ไวอากร้า (โอดีที) 50 มก. แต่ละเม็ดประกอบด้วย sildenafil citrate ซึ่งเทียบเท่า sildenafil ในขนาดความแรง 50 มก.

รายชื่อส่วนประกอบในตำรับยาดูหัวข้อ 6.1

### 3. ลักษณะยา

ยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปาก (Orodispersible tablet)

ยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปาก เม็ดยาสีฟ้ารูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูน มีตัวยาทึบเทียบเท่า sildenafil สำหรับรับประทานขนาด 50 มก. ด้านหนึ่งมีตัวอักษรและตัวเลข "V50"

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้

sildenafil ใช้ในการรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ เนื่องจากอวัยวะเพศชายไม่แข็งตัวหรือแข็งตัวได้ไม่นานพอที่จะมีเพศสัมพันธ์เป็นที่พึงพอใจ (Erectile Dysfunction (ED))

การใช้ยา sildenafil จะได้ผลต่อเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ

#### 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

sildenafil ใช้สำหรับรับประทาน

## ในผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 50 มก. รับประทานขณะท้องว่างก่อนมีเพศสัมพันธ์ประมาณ 1 ชม. อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 100 มก. หรือลดขนาดยาเป็น 25 มก. ขึ้นกับประสิทธิผลและความทนต่อยา ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้คือ 100 มก. สำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาเพิ่มขึ้นในขนาดยา 100 มก. ควรรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปาก 50 มก. 2 เม็ดติดต่อกัน ความถี่สูงสุดที่แนะนำในการรับประทานยาคือวันละ 1 ครั้ง การดูดซึมยาจะช้าลงอย่างมีนัยสำคัญหากรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง เมื่อเทียบกับการรับประทานยาในขณะท้องว่าง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) สามารถรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากนี้พร้อมกับน้ำหรือไม่ก็ได้

## ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (creatinine clearance เท่ากับ 30-80 มล./นาที)

เนื่องจาก sildenafil clearance ลดลง ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที) จึงควรพิจารณาใช้ขนาดยา 25 มก. ในผู้ป่วยเหล่านี้

## ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

เนื่องจาก sildenafil clearance ลดลง ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง (เช่น ตับแข็ง) จึงควรพิจารณาใช้ขนาดยา 25 มก. ในผู้ป่วยเหล่านี้

## ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย

เนื่องจากผลของอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ที่สูงมากในผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil ร่วมกับ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น-ผลของยาอื่นต่อ sildenafil) แนะนำว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ควรได้รับยา sildenafil มากกว่า 25 มก. ครั้งเดียว (single dose) ภายใน 48 ชม.

ควรพิจารณาเริ่มขนาดยาที่ 25 มก. ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาร่วมกับ CYP3A4 inhibitors (เช่นยา erythromycin, saquinavir, ketoconazole, itraconazole) (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถให้น้อยที่สุด ผู้ป่วยที่ใช้ยา alpha-blocker อยู่ ควรได้รับยา alpha-blocker จนโรคคงที่แล้ว ก่อนที่จะเริ่มให้ยา sildenafil เพื่อ

รักษา ED ยิ่งกว่านั้นควรพิจารณาเริ่มยา sildenafil ในขนาดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

## ในเด็ก

ไม่แนะนำให้ใช้ sildenafil ในเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี)

## ในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

## วิธีการใช้ยา

ควรวางยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากลงบนลิ้น ซึ่งยาจะแตกตัวอย่างรวดเร็ว จากนั้นจึงกลืนลงไป สามารถรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากพร้อมกับน้ำหรือไม่ก็ได้ และควรรับประทานยาทันทีที่แกะออกจากแผงยา สำหรับผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปาก ขนาด 50 มก. จำนวน 2 เม็ด เพื่อให้ได้ขนาดยา 100 มก. ควรรับประทานยาเม็ดที่สองภายหลังจากยาเม็ดแรกแตกตัวเต็มที่แล้ว

ควรรับประทานยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากขณะท้องว่าง

## 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อส่วนประกอบใดๆของยาเม็ด

sildenafil เสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตของไนเตรท (ทั้ง acute และ chronic nitrates) ดังนั้นห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors, organic nitrates หรือ organic nitrites ในรูปแบบใดๆ ไม่ว่าจะรับประทานเป็นประจำหรือเป็นครั้งคราว (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ห้ามให้ PDE5 inhibitors ซึ่งรวมถึง sildenafil ร่วมกับ guanylate cyclase stimulators เช่น riociguat เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำชนิดแสดงอาการ

## 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ควรชั่งปรวัติทางการแพทย์และตรวจร่างกายผู้ป่วยอย่างละเอียดเพื่อวินิจฉัยอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายผิดปกติ หาสเหตุของโรคและวิธีการรักษาที่เหมาะสม

การมีเพศสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อหัวใจ (cardiac risk) ในระดับหนึ่ง แพทย์จึงควรคำนึงถึงสภาวะหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่มีอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศก่อนเริ่มการรักษา

ไม่ควรใช้ยารักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สมควรมีเพศสัมพันธ์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจอย่างรุนแรง เช่น ผู้ที่เป็น unstable angina หรือผู้ป่วยที่หัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง

มีรายงานถึงเหตุการณ์ร้ายแรงต่อหัวใจและหลอดเลือดภายหลังยาวางจำหน่ายซึ่งสัมพันธ์กับการที่มีการใช้ยา sildenafil เพื่อรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (temporal association) ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) หัวใจวายเฉียบพลัน (sudden cardiac death) หัวใจห้องล่างซ้ายเต้นผิดจังหวะ และสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่แต่ไม่ใช่ทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว เหตุการณ์ส่วนใหญ่ที่ได้อ้างถึงข้างต้น มักมีรายงานว่าเกิดขณะหรือหลังจากมีเพศสัมพันธ์ไม่นาน และส่วนน้อยถูกรายงานว่าเกิดขึ้นไม่นานหลังจากรับประทานยา sildenafil แต่ไม่มีเพศสัมพันธ์กัน ส่วนรายอื่นๆ มีรายงานว่าเกิดภายหลังการรับประทานยาและเพศสัมพันธ์หลายชั่วโมงถึงหลายวัน เป็นไปไม่ได้ที่จะตัดสินว่าเหตุการณ์เหล่านี้จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ sildenafil หรือกับกิจกรรมเพศสัมพันธ์หรือต่อโรกระบบหัวใจหลอดเลือดที่ผู้ป่วยเป็นมาอยู่ก่อน หรือเป็นผลรวมของปัจจัยต่างๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วหรือปัจจัยอื่นๆ

ในการวิจัยทางคลินิก sildenafil แสดงให้เห็นคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือดทั่วร่างกาย มีผลให้ความดันโลหิตลดลงชั่วคราว (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ - การศึกษาทางคลินิก) และมีผลตามมา เพียงเล็กน้อยหรือไม่มีผลเลยในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามก่อนแพทย์สั่งจ่ายยา sildenafil ควรพิจารณาให้รอบคอบว่า ผู้ป่วยมีสภาวะอื่นอยู่ที่จะอาจได้รับผลกระทบจากการขยายตัวของหลอดเลือดนี้หรือไม่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีเพศสัมพันธ์ร่วมด้วย ผู้ป่วยซึ่งไวสูงขึ้นต่อสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว รวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะอุดตันของการไหลออกของโลหิตจากหัวใจห้องล่างซ้าย (เช่น aortic stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy) หรือผู้ป่วยซึ่งมีกลุ่มอาการที่พบน้อยมากซึ่งแสดงภาวะควบคุมความดันโลหิตอัตโนมัติบกพร่องอย่างรุนแรงเนื่องจากสภาพเสื่อมโทรมของหลายระบบในร่างกาย (syndrome of multiple system atrophy)



มีรายงานที่พบได้น้อยมากหลังยาวางจำหน่ายของ non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) ซึ่งเป็นสภาวะที่พบได้น้อยและเป็นสาเหตุของการมองเห็นลดลง หรือสูญเสียการมองเห็น ซึ่งพบร่วมกันได้กับการใช้ยา PDE5 inhibitors ทุกตัว รวมทั้ง sildenafil ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด NAION อยู่แล้ว เช่น อัตราส่วน cup: disc ต่ำ (“Crowded disc”) อายุมากกว่า 50 ปี เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ไชมันในเลือดสูงและสูบบุหรี่ มีการศึกษาเชิงสังเกตชิ้นหนึ่งทำการประเมินว่าการที่ผู้ป่วยเพิ่งรับประทานยากลุ่ม PDE5 inhibitors ไปนั้นสัมพันธ์กับการเกิด NAION เฉียบพลันหรือไม่ ผลการศึกษาบ่งชี้ว่าความเสี่ยงต่อการเกิด NAION เพิ่มขึ้นโดยประมาณ 2 เท่า ในช่วงเวลา 5 ครึ่งชีวิต (half-lives) ของยากลุ่ม PDE5 inhibitors ที่รับประทานเข้าไป เมื่อศึกษาจากงานวิจัยที่มีการตีพิมพ์ พบว่าอุบัติการณ์ของ NAION อยู่ที่ 2.5-11.8 รายต่อปีในเพศชายที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 50 ปี จำนวน 100,000 รายจากกลุ่มประชากรทั่วไป แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยให้หยุดใช้ sildenafil และให้มาพบแพทย์เพื่อปรึกษาทันทีในกรณีที่มีการสูญเสียการมองเห็นอย่างทันที

ผู้ป่วยที่เคยมีประสบการณ์การเกิด NAION แล้วมีความเสี่ยงที่จะเกิด NAION ซ้ำสูงขึ้น ดังนั้นแพทย์จึงควรอธิบายถึงความเสี่ยงดังกล่าวให้ผู้ป่วยรับทราบ รวมถึงผลอันไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยา PDE5 inhibitors ควรใช้ยากลุ่ม PDE5 inhibitors รวมถึง sildenafil อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้ และใช้เมื่อผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น

แนะนำให้ระมัดระวังในการให้ยา sildenafil แก่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจทำให้เกิดอาการของความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางคนที่เกี่ยวข้องของยา (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น) เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอริยาบถให้น้อยที่สุด ผู้ป่วยควรมีความคงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamics) จากการรักษาด้วย alpha-blocker ก่อนเริ่มยา sildenafil และควรพิจารณาเริ่มยา sildenafil ในขนาดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) นอกจากนี้ แพทย์ควรให้คำแนะนำในการปฏิบัติตนแก่ผู้ป่วยหากเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอริยาบถ

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ sildenafil ในผู้ป่วยโรคจอตา retinitis pigmentosa (มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับ retinal phosphodiesterase) ดังนั้นจึงควรใช้ sildenafil ในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยความระมัดระวัง

จากการศึกษาเกล็ดเลือดของมนุษย์ในหลอดทดลอง พบว่า sildenafil เสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของ sodium nitroprusside (ซึ่งเป็น nitric oxide donor) ยังไม่มีข้อมูลความ

ปลอดภัยการใช้ sildenafil ในผู้ป่วยที่มีโรคเลือดออกผิดปกติหรือกำลังมีแผลในกระเพาะอาหาร จึงควรใช้ sildenafil ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

ควรใช้ยารักษา ED ด้วยความระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคขององคชาต (เช่น งอ (angulation), cavernosal fibrosis หรือ Peyronie's disease) หรือผู้ป่วยที่มีสภาพซึ่งมีแนวโน้มจะเกิด priapism (องคชาตแข็งตัวติดต่อกันนานเกิน 6 ชั่วโมง โดยไม่ต้องมีการกระตุ้นทางเพศ มีอาการปวด) (เช่น โรคเลือดต่าง ๆ sickle cell anemia, multiple myeloma หรือ leukemia)

มีรายงานจากประสบการณ์การใช้ยา sildenafil หลังยาวางจำหน่ายว่าเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวเป็นเวลานานและภาวะองคชาตแข็งค้าง (priapism) ในกรณีที่องคชาตแข็งตัวเป็นเวลานานกว่า 4 ชั่วโมง ผู้ป่วยควรไปพบแพทย์เพื่อให้การช่วยเหลือทันที หากไม่ได้รับการรักษาภาวะองคชาตแข็งค้างอย่างทันท่วงที อาจทำให้เนื้อเยื่อองคชาตถูกทำลายและสูญเสียสมรรถภาพทางเพศอย่างถาวรได้

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลในการใช้ sildenafil ร่วมกับ PDE5 inhibitor ตัวอื่น ๆ หรือร่วมกับการรักษาภาวะความดันเลือดหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) ซึ่งใช้ sildenafil ในการรักษา หรือร่วมกับการรักษาอาการห่อนสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากมีความผิดปกติของการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายโดยวิธีอื่น ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มีการใช้ร่วมกัน

หลังยาวางจำหน่ายมีรายงานการลดลงหรือสูญเสียการได้ยินแบบทันทีในผู้ป่วยจำนวนเล็กน้อยจำนวนหนึ่งและในการวิจัยที่ใช้ PDE5 inhibitor ทุกตัวรวมทั้ง sildenafil ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีการลดลงหรือสูญเสียการได้ยินแบบทันที ไม่พบความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกันระหว่างการใช้ PDE5 inhibitor และการลดลงหรือสูญเสียการได้ยินแบบทันที ในกรณีที่มีการลดลงหรือสูญเสียการได้ยินแบบทันที ควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยา sildenafil และปรึกษาแพทย์ทันที

#### 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น

**ผลของยาอื่นต่อ sildenafil**

**การศึกษาในหลอดทดลอง:**

เมตาบอลิซึมของ sildenafil ส่วนใหญ่ผ่านทาง cytochrome P450 ( CYP ) isoforms 3A4 (ส่วนใหญ่) และ 2C9 (ส่วนน้อย) ดังนั้นสารที่ยับยั้ง isoenzymes เหล่านี้อาจลดอัตราการขจัด sildenafil

นอกจากร่างกาย และสารที่เหนี่ยวนำ isoenzymes เหล่านี้อาจเพิ่มอัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกาย

### การศึกษาในสิ่งมีชีวิต:

จากข้อมูลการวิจัยทางคลินิก การวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากร ชั่วว่าอัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกาย จะลดลงเมื่อบริหารยาร่วมกับ CYP3A4 inhibitors (เช่น ketoconazole, erythromycin, cimetidine)

เมื่อให้ cimetidine (800 มก.) ซึ่งเป็น cytochrome P450 inhibitor และเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างไม่เฉพาะเจาะจง ร่วมกับ sildenafil (50 มก.) ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าความเข้มข้นของ sildenafil ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 56%

เมื่อให้ยา sildenafil ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียวร่วมกับ erythromycin (CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์ปานกลาง) ที่ระดับ steady state ของ erythromycin (500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน) พบว่าปริมาณยาในเลือด (AUC) ของ sildenafil เพิ่มขึ้น 182 % นอกจากนี้เมื่อให้ยา sildenafil (ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียว) ร่วมกับยา saquinavir ซึ่งเป็น HIV protease inhibitor และเป็น CYP3A4 inhibitor เมื่อ saquinavir อยู่ที่ระดับ steady state (1200 มก. วันละ 3 ครั้ง) มีผลให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ sildenafil ในเลือด ( $C_{max}$ ) เพิ่มขึ้น 140% และปริมาณยา sildenafil ในเลือด (AUC) เพิ่มขึ้น 210% sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา saquinavir (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) คาดว่า CYP3A4 inhibitors ที่แรงกว่า เช่น ketoconazole และ itraconazole จะมีผลต่อระดับยา sildenafil ในเลือดมากขึ้น

การให้ sildenafil ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียวร่วมกับ ritonavir ซึ่งเป็นยา HIV protease inhibitor และเป็น highly potent P450 inhibitor ที่ระดับ steady state ของ ritonavir (500 มก. วันละ 2 ครั้ง) เพิ่ม  $C_{max}$  ของ sildenafil ถึง 300% (4 เท่า) และเพิ่มปริมาณยา sildenafil ในพลาสมา 1000% (11 เท่า) หลังให้ sildenafil 24 ชม. ระดับยา sildenafil ในพลาสมา จะยังคงมีค่าประมาณ 200 นาโนกรัม/มล. เปรียบเทียบกับ 5 นาโนกรัม/มล. เมื่อให้ sildenafil เพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับผลที่เห็นชัดของ ritonavir ต่อ P450 substrate อื่นๆ sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

ในอาสาสมัครที่ได้รับ potent CYP3A4 inhibitors อยู่แล้ว เมื่อให้ขนาดยา sildenafil ตามที่แนะนำ พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยา sildenafil ซึ่งอยู่ในรูปอิสระในพลาสมาของอาสาสมัครใดก็ตามไม่มีค่าไม่เกิน 200 นาโนโมล และอาสาสมัครทนต่อยาได้ดีอย่างสม่ำเสมอ การรับประทานยาลดกรด

(แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์/ อลูมิเนียมไฮดรอกไซด์) เพียงครั้งเดียว ไม่มีผลต่อ bioavailability ของ sildenafil

การศึกษาในอาสาสมัครชายสุขภาพดี พบว่าการให้ endothelin antagonist ได้แก่ bosentan (CYP3A4 inducer ที่มีฤทธิ์ปานกลาง, CYP2C9 inducer และอาจเป็น CYP2C19 inducer ด้วย) ที่ steady state (125 มก. วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับ sildenafil ที่ steady state (80 มก. วันละ 3 ครั้ง) ส่งผลให้ปริมาณยาในเลือด (AUC) และความระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) ของ sildenafil ลดลง 62.6% และ 55.4% ตามลำดับ sildenafil เพิ่มปริมาณยาในเลือด (AUC) และระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) ของ bosentan 49.8% และ 42% ตามลำดับ การให้ร่วมกับ CYP3A4 inducer ที่มีฤทธิ์แรง เช่น rifampin คาดว่าจะทำให้ความเข้มข้นของ sildenafil ในพลาสมาจะยิ่งลดลงมากขึ้น

ในการศึกษาทางคลินิก ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วย แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา sildenafil ร่วมกับยาในกลุ่ม CYP2C9 inhibitors (เช่น tolbutamide, warfarin), CYP2D6 inhibitors (เช่น selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants), thiazide และยาขับปัสสาวะในกลุ่มเดียวกัน angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, calcium channel blockers ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil

ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี ไม่พบว่า azithromycin (500 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน) มีผลต่อ AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา หรือค่าครึ่งชีวิตของ sildenafil หรือเมตาบอไลต์ที่สำคัญในระบบไหลเวียนโลหิตของ sildenafil

### ผลของ sildenafil ต่อยาอื่น

#### การศึกษาในหลอดทดลอง:

sildenafil เป็นตัวยับยั้งอย่างอ่อนๆ ของ cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 3A4 ( $IC_{50} > 150$  ไมโครโมลาร์)

เมื่อให้ sildenafil ในขนาดยาที่แนะนำ จะได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาประมาณ 1 ไมโครโมลาร์ จึงไม่น่าจะเป็นไปได้ที่ sildenafil จะเปลี่ยนค่า clearance ของ substrates ของ isoenzymes เหล่านี้

#### การศึกษาในสิ่งมีชีวิต:

ได้มีการแสดงให้เห็นว่า sildenafil มีฤทธิ์เสริมการลดความดันโลหิตของ acute และ chronic nitrates ดังนั้นจึงห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors, organic nitrates หรือ organic nitrites ในรูปแบบใดๆไม่ว่าจะเป็นการใช้ประจำหรือเป็นครั้งคราวก็ตาม (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา 3 การศึกษา โดยให้ยา doxazosin ซึ่งเป็นยา alpha-blocker (4 มก. และ 8 มก.) และ sildenafil (25 มก., 50 มก. หรือ 100 มก.) ร่วมกันแก่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (BPH) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่แล้ว พบความดันโลหิตของประชากรในการศึกษาเหล่านี้ ขณะอยู่ในท่านอนราบ ลดลงอีกโดยเฉลี่ย 7/7 mmHg, 9/5 mmHg และ 8/4 mmHg และพบว่าความดันโลหิตขณะอยู่ในท่านอนลดลงอีกโดยเฉลี่ย 6/6 mmHg, 11/4 mmHg และ 4/5 mmHg ตามลำดับ เมื่อให้ sildenafil และ doxazosin ร่วมกันในผู้ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่ มีรายงานไม่บ่อยว่าผู้ป่วยมีอาการความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ รายงานเหล่านี้รวมถึงมึนงงและรู้สึกหัวโหวง (lightheadedness) แต่ไม่เป็นลมหน้ามืด การให้ sildenafil ไปพร้อมกันแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker อาจทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยไม่กี่รายที่ไวต่อฤทธิ์ของยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา และหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

ไม่มีอันตรกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ sildenafil 50 มก.ร่วมกับยา tolbutamide (250 มก.) หรือ warfarin (40 มก.) ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP2C9

sildenafil (100 มก.) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ steady-state ของ HIV protease inhibitor 2 ตัวซึ่งเป็น CYP3A4 substrates คือ saquinavir และ ritonavir (ดูผลของยาอื่นต่อ sildenafil ด้านบน)

sildenafil ที่ steady state (80 มก. วันละ 3 ครั้ง) ส่งผลให้ปริมาณยาในเลือด (AUC) ของ bosentan เพิ่มขึ้น 49.8% และระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) ของ bosentan เพิ่มขึ้น 42% (ให้ 125 มก. วันละ 2 ครั้ง) (ดู ผลของยาอื่นต่อ sildenafil ด้านบน)

sildenafil (50 มก.) ไม่เสริมการเพิ่ม bleeding time ที่เกิดจาก aspirin (150 มก.)

sildenafil (50 มก.) ไม่มีผลเสริมฤทธิ์อัลกอฮอล์ในการลดความดันโลหิตในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่มีระดับสูงสุดของอัลกอฮอล์ในเลือดโดยเฉลี่ย 0.08% (80 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

เมื่อให้ sildenafil (100 มก.) ร่วมกับ amlodipine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงไม่พบว่ามียาต้านการหดตัวของหลอดเลือด ความดันโลหิตขณะอยู่ในท่านอนราบลดลงอีก โดยเฉลี่ย systolic 8 mmHg, diastolic 7 mmHg

การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil ตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตไม่มีความแตกต่างของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

#### 4.6 การใช้ยาในสตรีวัยเจริญพันธุ์ มีครรภ์ และให้นมบุตร sildenafil ไม่มีข้อบ่งใช้ในเพศหญิง

จากการศึกษาผลต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูและกระต่ายที่กินยา sildenafil ไม่พบรูปวิปริตของตัวอ่อนในครรภ์ (teratogenic effect) การเจริญพันธุ์บกพร่องหรือผลเสียต่อการพัฒนาของตัวอ่อนระยะ peri/postnatal

ไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมดีและเพียงพอในสตรีมีครรภ์หรือสตรีให้นมบุตร

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

เนื่องจากมีรายงานพบอาการมึนงงและการมองเห็นที่เปลี่ยนไปจากการใช้ sildenafil ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยควรตระหนักถึงปฏิกิริยาของตนเองเมื่อได้รับ sildenafil ก่อนที่จะขับชี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกล ยังไม่มีการศึกษาผลของ sildenafil ต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

โดยทั่วไปเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดขึ้นเป็นเพียงผลชั่วคราวและอยู่ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ในการศึกษาที่ให้ขนาดยาครั้งที่ อุบัติการณ์ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาบางอย่างเพิ่มขึ้นตามขนาดยา

ในการศึกษาที่ปรับเปลี่ยนขนาดยาได้ ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงแบบแผนการให้ยาในขนาดที่แนะนำได้ใกล้เคียงกว่า เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยามีความคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ให้ขนาดยาครั้งที่

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด คือ ปวดศีรษะ และหน้าแดง

**ตารางที่ 1: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS โดยเรียงลำดับตามความร้ายแรงทางการแพทย์จากมากไปหาน้อยภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย**

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบบ่อยน้อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
โรคติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต			เยื่อจมูกอักเสบ	
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกิน	
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	เวียนศีรษะ	ง่วงนอน	ชัก* มีอาการชักซ้ำ* หน้ามืด เป็นลม
ความผิดปกติของตา		สายตามัว ความผิดปกติในการมองเห็นภาพ การมองเห็นภาพเป็นสีน้ำเงิน	ปวดตา กลัวแสง เห็นแสงแวบ การเห็นสี (chromatopsia) ภาวะเลือดคั่งในต้ามองเห็นภาพจ้า (visual brightness)	ตาบวมน้ำ (oedema) ตาบวม (swelling) ตาแห้ง เมื่อยล้าสายตา การมองเห็นสีรุ้ง อาการเห็นเป็นสีเหลือง อาการเห็นเป็นสีแดง ความผิดปกติของตาภาวะเลือดคั่งในเยื่อบุตา อาการระคายเคืองตา ความรู้สึกผิดปกติในตา เปลือกตาบวมน้ำ
ความผิดปกติของหัวใจ			หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ใจสั่น	
ความผิดปกติของหลอดเลือด		ร้อนวูบวาบ หน้าแดง	ความดันเลือดต่ำ	

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อย $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$
ความผิดปกติของ ระบบทางเดิน หายใจ ทรวงอก และอวัยวะอื่น ระหว่างปอด		คัดจมูก	เลือดกำเดาไหล อาการคั่งในโพรงจมูก	แน่นในลำคอ จมูกแห้ง จมูกบวมหน้า
ความผิดปกติของ ระบบทางเดิน อาหาร		คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย	โรคกรดไหลย้อน อาเจียน ปวดท้องส่วนบน ปากแห้ง	ปากรับความรู้สึกได้ น้อยลง
ความผิดปกติของ ผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ผิว			ผื่น	
ความผิดปกติของ กล้ามเนื้อโครง กระดูกและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			ปวดกล้ามเนื้อ ปวดแขนขา	
ความผิดปกติของ ระบบสืบพันธุ์และ เต้านม				ภาวะองคชาตแข็ง ค้าง* การแข็งตัวของ องคชาตเพิ่มขึ้น
ความผิดปกติ ทั่วไปและภาวะ บริเวณที่ให้ยา			รู้สึกร้อน	หงุดหงิดง่าย
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ			อัตราหัวใจเต้น เพิ่มขึ้น	
* ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาได้รับการระบุหลังวางจำหน่าย				

เมื่อได้รับยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาจะคล้ายกับที่กล่าวข้างต้น แต่  
 มักจะได้รับรายงานถี่กว่า



ผลการวิเคราะห์ของการวิจัยทางคลินิกแบบปกปิดผลทั้งหมดต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยที่มียาหลอก เป็นตัวควบคุมโดยสังเกตการณ์ในกลุ่มยาหลอก (placebo) ครอบคลุมมากกว่า 700 person-years และในกลุ่มที่ได้รับ sildenafil มากกว่า 1300 person-years ไม่พบว่ามีความแตกต่างของอุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตาย (MI) หรือสูญเสียชีวิตเนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular mortality) ในผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil และที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 1.1 ต่อ 100 person-years อุบัติการณ์สูญเสียชีวิตเนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil และที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ 0.3 ต่อ 100 person-years

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งได้รับยาจนถึงขนาด 800 มก. ครั้งเดียว เหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดขึ้นคล้ายกับเมื่อได้รับยาขนาดต่ำกว่าแต่อัตราการเกิดและความรุนแรงสูงขึ้น

ในกรณีได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาดตามอาการโดยวิธีมาตรฐานเมื่อจำเป็น

การล้างไต (renal dialysis) ไม่มีผลเร่งการกำจัด sildenafil เนื่องจากยาส่วนใหญ่จับกับโปรตีนในพลาสมา และไม่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

sildenafil เป็นยารับประทานในรูปเกลือซิติเรต ใช้รักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศในเพศชายที่มีการแข็งตัวของอวัยวะเพศผิดปกติ sildenafil มีฤทธิ์ยับยั้งอย่างเฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5)

#### กลไกการออกฤทธิ์:

กลไกทางสรีระวิทยาในการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายเกี่ยวข้องกับการปลดปล่อยไนตริก ออกไซด์ (NO) ออกมาใน corpus cavernosum ระหว่างที่มีการกระตุ้นทางเพศ

NO จะไปกระตุ้นเอ็นไซม์ guanylate cyclase มีผลทำให้ระดับของ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพิ่มสูงขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบบริเวณ corpus cavernosum คลายตัว และเลือดไหลเข้าสู่ corpus cavernosum

sildenafil ไม่มีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อใน isolated human corpus cavernosum โดยตรง แต่ช่วยเสริมฤทธิ์ของ NO โดยยับยั้งเอ็นไซม์ PDE 5 ซึ่งสลาย cGMP ใน corpus cavernosum

การกระตุ้นทางเพศทำให้มี NO ปลดปล่อยออกมาที่ corpus cavernosum การยับยั้งเอ็นไซม์ PDE5 โดย sildenafil ทำให้ระดับ cGMP ใน corpus cavernosum เพิ่มขึ้น เป็นผลให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวและเลือดไหลเข้าสู่ corpus cavernosum

sildenafil ในขนาดยาที่แนะนำจะไม่ให้ผลการรักษาถ้าไม่มีการกระตุ้นทางเพศเกิดขึ้น

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่า sildenafil มีความเฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ PDE5

sildenafil มีผลต่อเอ็นไซม์ PDE5 มากกว่าเอ็นไซม์ phosphodiesterases ชนิดอื่นๆ (10 เท่า สำหรับ PDE6, มากกว่า 80 เท่าสำหรับ PDE1, มากกว่า 700 เท่าสำหรับ PDE2, PDE3 และ PDE4, PDE7 – PDE11)

การที่ sildenafil มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ PDE5 มากกว่า PDE3 ประมาณ 4,000 เท่ามีความสำคัญมาก เพราะเอ็นไซม์ PDE3 เกี่ยวข้องกับการควบคุมการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

### การศึกษาทางคลินิก

#### หัวใจ

การรับประทาน sildenafil ครั้งเดียวจนถึง 100 มก. ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ที่มีความสำคัญทางคลินิก

การรับประทานยา sildenafil ขนาด 100 มก. ทำให้ความดันโลหิต systolic ในท่านอนราบลดลงเฉลี่ยสูงสุด 8.3 mmHg ส่วน diastolic มีค่าลดลง 5.3 mmHg

ในผู้ป่วยที่ได้รับ nitrates ร่วมด้วยจะมีความดันโลหิตลดลงมากกว่านี้ แต่เกิดขึ้นชั่วคราวเช่นกัน (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

การศึกษาผลการไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ระดับรุนแรง (มีการตีบมากกว่า 70% ของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) อย่างน้อย 1 เส้น) จำนวน 14 ราย เมื่อได้รับ sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว พบว่าค่าความดันโลหิต systolic และ diastolic เฉลี่ยขณะพักลดลง 7% และ 6% ตามลำดับเมื่อเทียบกับ baseline ค่า

pulmonary systolic blood pressure เฉลี่ย ลดลง 9% พบว่า sildenafil ไม่มีผลต่อ cardiac output และไม่มีผลทำให้การไหลของโลหิตผ่านหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจเส้นที่ตีบลดลงและมีผลทำให้ adenosine-induced coronary flow reserve ดีขึ้น (ประมาณ 13 % ทั้งหลอดเลือดแดงที่ใช้อ้างอิงและหลอดเลือดแดงที่ตีบ)

ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยที่มียาหลอดเลือดเป็นต้นควบคุม ในผู้ป่วยจำนวน 144 ราย ซึ่งมีอาการหยาบสมรรถภาพทางเพศร่วมกับมี stable angina โดยผู้ป่วยรับประทานยาที่รักษา angina สม่าเสมอ (ยกเว้นไนเตรต) อยู่ และออกกำลังกายโดยวิ่งบนสายพาน (treadmill exercise) จนเกิด limiting angina ขึ้น พบว่าในผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว ออกกำลังกายบนสายพานได้นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ครั้งเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (19.9 วินาที; 95% confidence interval: 0.9-38.9 วินาที) เวลาเฉลี่ยของการออกกำลังกาย (ปรับสำหรับค่า baseline แล้ว) จนเกิด limiting angina นาน 423.6 และ 403.7 วินาที สำหรับ sildenafil และยาหลอกตามลำดับ

การศึกษาแบบสุ่มปกปิดฉลากทั้งต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยที่มียาหลอดเลือดเป็นต้นควบคุมโดยมีการเปลี่ยนขนาดยาได้ (ขนาดยา sildenafil ไม่เกิน 100 มก.) ในผู้ชายจำนวน 568 คน ซึ่งมีอาการหยาบสมรรถภาพทางเพศ ร่วมกับมีความดันโลหิตสูง และรับประทานยาลดความดันอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด พบว่า sildenafil ช่วยทำให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายดีขึ้น คิดเป็น 71% เปรียบเทียบกับยาหลอก 18% และทำให้ประสบความสำเร็จในการมีเพศสัมพันธ์ คิดเป็น 62% ในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil เปรียบเทียบกับยาหลอก 26% อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างจากการสังเกตการณ์ในกลุ่มประชากรผู้ป่วยอื่นๆ รวมถึงในผู้ป่วยที่รับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่อย่างน้อย 3 ตัวขึ้นไปด้วย

### การมองเห็น

การทดสอบความสามารถในการแยกสีด้วยวิธี Farnsworth-Munsell 100 hue หลังให้รับประทานยาขนาด 100 มก. แล้ว 60 นาที พบความผิดปกติเล็กน้อยและชั่วคราวในการแยกสี (ฟ้า/เขียว) ในอาสาสมัครบางราย ความผิดปกติดังกล่าวจะหายไปเองภายหลังได้รับยาแล้ว 120 นาที สันนิษฐานว่ากลไกที่ทำให้ความสามารถในการแยกสีเปลี่ยนไปสัมพันธ์กับการที่ sildenafil ไปยับยั้ง PDE6 ซึ่งเกี่ยวข้องกับขบวนการแปลงพลังงานแสง (phototransduction) เป็นไฟฟ้าที่บริเวณจอตา (retina) การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่า sildenafil มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ PDE6 น้อยกว่า PDE5 10 เท่า sildenafil ไม่มีผลต่อค่าที่ได้จากการวัดสายตา (visual acuity) ความไวในการรับรู้ความแตกต่างของความเข้มของภาพ (contrast sensitivity) คลื่นไฟฟ้าบริเวณจอตา

(electroretinograms) ความดันภายในลูกตา (intraocular pressure) หรือการวัดม่านตา (pupillometry)

ในการศึกษาแบบไขว้กลุ่ม (crossover) โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในผู้ป่วย 9 รายที่มีหลักฐานว่าเป็น age-related macular degeneration ในระยะแรก ผู้ป่วยได้รับ sildenafil (ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว) มีความทนต่อยาได้ดีและไม่ได้แสดงผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำ visual tests (visual acuity, Amsler grid, color discrimination, simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress)

### ประสิทธิผล

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ sildenafil ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิก 21 โครงการ แบบสุ่มปกปิดฉากกั้นต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลาไม่เกิน 6 เดือน โดยให้ยา sildenafil แก่ผู้ป่วยมากกว่า 3,000 คน อายุระหว่าง 19-87 ปี ซึ่งมีสาเหตุของการหย่อนสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากสาเหตุต่างๆกัน (ทางกาย (organic) ทางจิต (psychologic) และแบบผสม (mixed)) ประเมินประสิทธิผลของยาจากการตอบแบบสอบถามโดย global assessment question บันทึกการแข็งตัวของอวัยวะเพศ (diary of erections) แบบสอบถามเกี่ยวกับ sexual function ที่ได้รับการ validate แล้ว (International Index of Erectile Function, IIEF) และแบบสอบถามคู่มือ

การศึกษาทั้ง 21 โครงการและจากการศึกษาต่อเป็นระยะเวลายาวนาน (1 ปี) แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ sildenafil โดยวัดจากความสามารถในการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายและการคงแข็งตัวได้นานพอสำหรับการมีเพศสัมพันธ์ การศึกษาในขนาดยาที่คงที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีรายงานว่าการรักษาช่วยให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายดีขึ้นมี 62% (25 มก.), 74% (50 มก.) และ 82% (100 มก.) เปรียบเทียบกับยาหลอก 25% นอกจากนี้ช่วยให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายดีขึ้นแล้ว จากการวิเคราะห์โดย IIEF แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วย sildenafil ยังช่วยให้ดีขึ้นในเรื่องการถึงจุดสุดยอด (orgasm) ความพอใจในการมีเพศสัมพันธ์และความพอใจรวมทั้งหมด

ผลจากการศึกษาทั้งสิ้นพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีรายงานว่าอาการดีขึ้นเมื่อใช้ sildenafil มี 59% ในผู้ป่วยเบาหวาน 43% ในผู้ป่วยที่ทำ radical prostatectomy และ 83% ในผู้ป่วยที่กระดูกสันหลังมีอาการบาดเจ็บ (เทียบกับ 16%, 15% และ 12% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ตามลำดับ)

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยารับประทาน sildenafil เป็นสัดส่วนกับขนาดยาตลอดช่วงขนาดที่แนะนำ

sildenafil ถูกกำจัดที่ตับเป็นส่วนใหญ่ (ส่วนมากโดยเอ็นไซม์ cytochrome P450 3A4) เปลี่ยนเป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์คล้ายกับ sildenafil

### การดูดซึม

sildenafil ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังรับประทานยา มีค่าเฉลี่ย absolute bioavailability 41% (อยู่ระหว่าง 25%-63%)

จากการศึกษาในหลอดทดลอง sildenafil ที่ความเข้มข้น 3.5 นาโนโมล สามารถยับยั้งเอ็นไซม์ PDE5 ของมนุษย์ได้ 50% ในคนที่รับประทาน sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว จะมีระดับความเข้มข้นสูงสุดของ sildenafil อิสระในพลาสมาเฉลี่ยประมาณ 18 นาโนกรัม/มล. หรือ 38 นาโนโมล

ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะถึงระดับสูงสุดภายใน 30-120 นาที (ค่ามัธยฐาน (median) 60 นาที) หลังรับประทานยาขณะท้องว่าง

การศึกษาทางคลินิกในผู้ชายสุขภาพดี อายุ 45 ปี หรือมากกว่า จำนวน 36 คน พบว่าการรับประทานยาเม็ด sildenafil 50 มก. ชนิดแตกตัวในช่องปาก โดยไม่ดื่มน้ำร่วมด้วย มีชีวสมมูล (bioequivalent) กับยาเม็ด sildenafil 50 มก. ชนิดเคลือบฟิล์ม และในการศึกษาเดียวกันนี้ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณยาในเลือด (AUC) แต่ค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (mean  $C_{max}$ ) จะลดลง 14% เมื่อรับประทานยาเม็ด sildenafil 50 มก. ชนิดแตกตัวในช่องปากพร้อมน้ำ เมื่อเทียบกับการรับประทานยาเม็ด sildenafil 50 มก. ชนิดเคลือบฟิล์ม

เมื่อรับประทานยาเม็ด sildenafil ชนิดแตกตัวในช่องปากพร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง อัตราการดูดซึมของ sildenafil จะลดลง (median  $T_{max}$  จะนานขึ้นประมาณ 3.4 ชั่วโมง และค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (mean  $C_{max}$ ) จะลดลงประมาณ 59%) เมื่อเทียบกับการรับประทานยาเม็ด sildenafil ชนิดแตกตัวในช่องปากขณะท้องว่าง

### การกระจายตัว

ค่าเฉลี่ย volume of distribution ( $V_{ss}$ ) ที่ภาวะ steady state ของ sildenafil เท่ากับ 105 ลิตร แสดงว่ายามีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อ

sildenafil และเมตาบอไลต์สำคัญที่อยู่ในเลือดคือ N-desmethyl metabolite จะจับกับ plasma protein ประมาณ 96%

การจับกับ plasma protein ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นทั้งหมดของยาในเลือด

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ sildenafil พบว่าน้อยกว่า 0.0002% (เฉลี่ย 188 นาโนกรัม) ของขนาดยาที่ให้อาจปรากฏในน้ำสุจิที่หลังออกมา หลังจากรับประทานยาไปแล้ว 90 นาที

### เมตาบอไลซึม

sildenafil จะถูกกำจัดโดยเอ็นไซม์ของเซลล์ตับ (microsomal isoenzyme) CYP3A4 (เป็นส่วนใหญ่) และ CYP2C9 (เป็นส่วนน้อย)

เมตาบอไลต์ส่วนใหญ่ที่อยู่ในกระแสเลือดเกิดจากการ N-desmethylation ของ sildenafil และสารเมตาบอไลต์นี้จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปอีก

N-desmethyl metabolite มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ PDE คล้ายกับ sildenafil และฤทธิ์ในหลอดทดลองต่อ PDE5 ประมาณ 50% ของ sildenafil

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ความเข้มข้นของ N-desmethyl metabolite ในพลาสมาประมาณ 40% ของ sildenafil

N-desmethyl metabolite จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไป โดยมีค่าครึ่งชีวิตสุดท้าย (terminal half-life) ประมาณ 4 ชม.

### การกำจัดยาออกจากร่างกาย

ค่า total body clearance ของ sildenafil เท่ากับ 41 ลิตร/ชม. ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตในช่วงสุดท้าย (terminal phase half-life) 3-5 ชม. หลังจากรับประทานหรือให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยาจะถูกขับออกในรูปของเมตาบอไลต์ทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ (80% ของขนาดยาที่รับประทาน) และส่วนน้อยทางปัสสาวะ (13% ของขนาดยาที่รับประทาน)

### เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

#### ผู้ป่วยสูงอายุ

อาสาสมัครสูงอายุที่มีสุขภาพดี (อายุ 65 หรือมากกว่า) มีค่า sildenafil clearance ลดลง ทำให้มีความเข้มข้นของ sildenafil และ N-desmethyl metabolite ในพลาสมาสูงกว่าในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและอายุน้อยกว่า (18-45 ปี) ประมาณ 90% เนื่องมาจากการจับกับพลาสมาโปรตีนมีความแตกต่างกันในคนที่อายุต่างกันมีผลให้ความเข้มข้นของ sildenafil ในพลาสมาในรูปอิสระสูงขึ้นประมาณ 40%

### ผู้ป่วยไตทำงานบกพร่อง

ในอาสาสมัครที่ไตบกพร่องเล็กน้อย (creatinine clearance=50-80 มล./นาที) และปานกลาง (creatinine clearance=30-49 มล./นาที) ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil (50 มก.) รับประทานครั้งเดียวไม่เปลี่ยนแปลง

ในอาสาสมัครที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที) sildenafil clearance ลดลง มีผลเพิ่มค่า AUC เป็น 2 เท่า (100%) และ  $C_{max}$  (88%) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่มีอายุพอ ๆ กันแต่ไม่มีปัญหาไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

นอกจากนี้ ค่า AUC และ  $C_{max}$  ของ N-desmethyl metabolite ในอาสาสมัครที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรงสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถึง 200% และ 79% ตามลำดับเมื่อเทียบกับในอาสาสมัครที่ไตทำงานปกติ

### ผู้ป่วยตับบกพร่อง

ในอาสาสมัครที่มีตับแข็ง (Child-Pugh A and B) ค่า sildenafil clearance ลดลง ทำให้เพิ่มค่า AUC (85%) และค่า  $C_{max}$  (47%) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีอายุเท่ากันแต่ไม่มีตับแข็ง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh class C)

## 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

ไม่มีหลักฐานว่า sildenafil ทำให้เกิดมะเร็ง (carcinogenic) เมื่อให้ยาแก่หนู (แรท) เป็นเวลา 24 เดือนในขนาดยาสูงไม่เกิน 42 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (Maximum Recommended Human Dose (MRHD) ) เมื่อเปรียบเทียบเป็น มก./กก. และประมาณ 5 เท่าของ MRHD เมื่อเปรียบเทียบเป็น มก./ตรม. และเมื่อศึกษาเป็นเวลา 18-21 เดือนโดยให้ยาแก่หนู (เม้าส์) ในขนาดยาสูงไม่เกิน 21 เท่าของ MRHD เมื่อเปรียบเทียบเป็น มก./กก. (ประมาณ 2 เท่าของ MRHD เมื่อเปรียบเทียบเป็น มก./ตรม.)

การทดสอบด้วยเซลล์แบคทีเรียและสัตว์ทดลอง ไม่พบการกลายพันธุ์ (mutagenicity)

ไม่มีผลต่อการเคลื่อนที่หรือรูปร่างของอสุจิ เมื่อให้ยา sildenafil รับประทานในขนาด 100 มก. ครั้งเดียวแก่อาสาสมัครสุขภาพดี

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายชื่อส่วนประกอบในตำรับยา

นอกจาก sildenafil citrate ซึ่งเป็นตัวยาสำคัญแล้ว ยาเม็ดชนิดแตกตัวในช่องปากแต่ละเม็ดยังประกอบด้วยสารที่ไม่ออกฤทธิ์ได้แก่ microcrystalline cellulose, silica hydrophobic colloidal , croscarmellose sodium, magnesium stearate, indigo carmine aluminium lake (E132), sucralose, mannitol, crospovidone, polyvinyl acetate, povidone, sweetness enhancer flavouring (ประกอบด้วย maltodextrin, flavouring, dextrin, residual water), natural special compound flavouring (ประกอบด้วย maltodextrin, glycerol, propylene glycol, flavouring, residual water), lemon flavouring (ประกอบด้วย maltodextrin, flavouring, alpha-tocopherol, residual water).

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น

ยังไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส  
เก็บยานี้ในบรรจุภัณฑ์เดิมที่บรรจุมาเพื่อป้องกันความชื้น

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด



## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

เลขทะเบียนที่ 1C 44/62 (N)

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

09 ธันวาคม 2562

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

07 มีนาคม 2565

### คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ยานี้ไม่ใช่ยากระตุ้นอารมณ์ทางเพศ
2. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ที่ เป็นโรคหัวใจที่ใช้ยาขยายหลอดเลือดกลุ่มไนเตรต เพราะอาจถึงตายได้
3. ห้ามใช้ยานี้ในเด็กและสตรี ผู้ที่เป็นโรคตับหรือโรคไต
4. ห้ามใช้ยาเกินวันละ 1 ครั้ง
5. ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคห่อนสมรรถภาพทางเพศอื่น ๆ
6. หากมีอาการผิดปกติ เช่น ความผิดปกติทางสายตา ปวดกระตุก เจ็บหน้าอก ใจสั่น หัวใจเต้นผิดปกติ เหงื่อออกมาก เหนื่อยเป็นลม ให้รีบมาพบแพทย์ทันที

LPD Revision no.: 6.3

LPD date: March 07, 2022

Country: Thailand