ไวอากร้า
VIAGRA®

1. ชื่อยา

ไวอากร้า (VIAGRA®)

2. สูตรยา

ไวอากร้า 25 มก.แต่ละเม็ดประกอบด้วย sildenafil citrate ซึ่งเทียบเท่า sildenafil ในขนาดความแรง 25 มก.

ไวอากร้า 50 มก.แต่ละเม็ดประกอบด้วย sildenafil citrate ซึ่งเทียบเท่า sildenafil ในขนาดความแรง 50 มก.

ไวอากร้า 100 มก.แต่ละเม็ดประกอบด้วย sildenafil citrate ซึ่งเทียบเท่า sildenafil ในขนาดความแรง 100 มก.

ตัวยาไม่สำคัญที่ทราบฤทธิ์

ไวอากร้า 25 มก. ชนิดเม็ด
ยาแต่ละเม็ดมีแล็กโตส 0.9 มก.

ไวอากร้า 50 มก. ชนิดเม็ด
ยาแต่ละเม็ดมีแล็กโตส 1.7 มก.

ไวอากร้า 100 มก. ชนิดเม็ด
ยาแต่ละเม็ดมีแล็กโตส 3.5 มก.

สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญฉบับสมบูรณ์ ดูหัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดรูปสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูนนูนเคลือบฟิล์มสีฟ้า ด้านหนึ่งมีตัวอักษร VIAGRA อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษรและตัวเลข VGR25 หรือ VGR50 หรือ VGR100 ตามขนาดความแรงของยา sildenafil 25 มก. หรือ 50 มก. หรือ 100 มก.ตามลำดับ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

sildenafil ใช้ในการรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ เนื่องจากอวัยวะเพศชายไม่แข็งตัวหรือแข็งตัวได้ไม่นานพอที่จะมีเพศสัมพันธ์เป็นที่พึงพอใจ (Erectile Dysfunction (ED))

การใช้ยา sildenafil จะได้ผลต่อเมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

sildenafil ใช้สำหรับรับประทาน

ในผู้ใหญ่

สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 50 มก. รับประทานเมื่อต้องการมีเพศสัมพันธ์ โดยรับประทานก่อนมีเพศสัมพันธ์ประมาณ 1 ชม.

อาจเพิ่มขนาดยาได้สูงสุดเป็น 100 มก.หรือลดลงเป็น 25 มก. ขึ้นกับประสิทธิผลและการทนทานต่อผลข้างเคียงของยา ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้คือ 100 มก. ความถี่สูงสุดในการรับประทานยาไม่เกิน 1 ครั้งต่อวัน หากรับประทาน sildenafil พร้อมอาหาร เวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์อาจช้าลงเมื่อเทียบกับการรับประทานยาในสภาวะอดอาหาร (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

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

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

ด้านประสิทธิผลและความทนต่อยา อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 50 มก. จนถึง 100 มก. ตามความจำเป็นโดยพิจารณาเพิ่มขนาดยาทีละขั้น

ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

เนื่องจาก sildenafil clearance ลดลง ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง (เช่น ตับแข็ง) จึงควรพิจารณาใช้ขนาดยา 25 มก. ในผู้ป่วยเหล่านี้ จากข้อมูลด้านประสิทธิผลและความทนต่อยา อาจเพิ่มขนาดยาเป็น 50 มก. จนถึง 100 มก. ตามความจำเป็นโดยพิจารณาเพิ่มขนาดยาทีละขั้น

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 เพื่อรักษา ED ยิ่งกว่านั้นควรพิจารณาเริ่มยา sildenafil ในขนาดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ในเด็ก

ไม่แนะนำให้ใช้ sildenafil ในเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี)

ในผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ต่อส่วนประกอบใดๆ ของยาเม็ด

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

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

ไม่ควรใช้ยารักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ รวมถึง sildenafil ในผู้ป่วยชายที่ไม่แนะนำให้มีเพศสัมพันธ์ (ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจอย่างรุนแรง เช่น ผู้ที่มีอาการปวดเค้นหัวใจที่ไม่คงที่ (unstable angina) หรือผู้ป่วยที่หัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง)

ห้ามใช้ไวอากร้าในผู้ป่วยที่ได้สูญเสียการมองเห็นที่ตาข้างเดียวเนื่องมาจากภาวะ non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) ไม่ว่าการกำเริบของภาวะนี้เกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับการได้รับ PDE5 inhibitor ก่อนหน้านี้หรือไม่ก็ตาม (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ sildenafil ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยต่อไปนี้ และดังนั้นจึงห้ามใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้: ภาวะตับบกพร่องรุนแรง ความดันโลหิตต่ำ (ความดันโลหิตต่ำกว่า 90/50 มม.ปรอท) มีประวัติของการเกิดสมองขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) เมื่อไม่นานมานี้ และความผิดปกติของจอตาเสื่อม (degenerative retinal disorders) ที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ที่ทราบแน่ชัด เช่น *retinitis pigmentosa* (ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนน้อยมีความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ที่เกี่ยวกับ retinal phosphodiesterases)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ควรซักประวัติทางการแพทย์และตรวจร่างกายผู้ป่วยอย่างละเอียดเพื่อวินิจฉัยอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายผิดปกติ หาสาเหตุของโรคและวิธีการรักษาที่เหมาะสม

การมีเพศสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อหัวใจ (cardiac risk) ในระดับหนึ่ง แพทย์จึงควรคำนึงถึงสภาวะหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่มีอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศก่อนเริ่มการรักษา

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

ในการวิจัยทางคลินิก sildenafil แสดงให้เห็นคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือดทั่วร่างกาย มีผลให้ความดันโลหิตลดลงชั่วคราว (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ - การศึกษาทางคลินิก) และมีผลตามมาเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีผลเลยในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามก่อนแพทย์สั่งจ่ายยา sildenafil ควรพิจารณาให้รอบคอบว่า ผู้ป่วยมีสภาวะอื่นอยู่ที่อาจได้รับผลกระทบจากการขยายตัวของหลอดเลือดนี้หรือไม่ 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 ไขมันในเลือดสูงและสูบบุหรี่ 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 รายต่อปีในเพศชายที่มีอายุเท่ากับหรือ

มากกว่า 50 ปี จำนวน 100,000 รายจากกลุ่มประชากรทั่วไป แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยให้หยุดใช้ sildenafil และให้มาพบแพทย์เพื่อปรึกษาทันทีในกรณีที่มีการสูญเสียการมองเห็นอย่างทันที

แนะนำให้ระมัดระวังในการให้ยา sildenafil แก่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจทำให้เกิดอาการของความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางคนที่ไวต่อฤทธิ์ของยา (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น) เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถให้น้อยที่สุด ผู้ป่วยควรมีความคงที่ของระบบไหลเวียนโลหิต (hemodynamics) จากการรักษาด้วย alpha-blocker ก่อนเริ่มยา sildenafil และควรพิจารณาเริ่มยา sildenafil ในขนาดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) นอกจากนี้ แพทย์ควรให้คำแนะนำในการปฏิบัติตนแก่ผู้ป่วยหากเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ

จากการศึกษาเกล็ดเลือดของมนุษย์ในหลอดทดลอง พบว่า sildenafil เสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของ sodium nitroprusside (ซึ่งเป็น nitric oxide donor) ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยการใช้ 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 ตัวอื่นๆ หรือร่วมกับการรักษาภาวะความดันเลือดหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) ซึ่งใช้ sildenafil ในการรักษา หรือร่วมกับการรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศเนื่องจากมีความผิดปกติของการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายโดยวิธีอื่น ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มีการใช้ร่วมกัน

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

ตัวยาไม่สำคัญ

ฟิล์มที่เคลือบเม็ดยามีส่วนประกอบของแล็กโตส ไม่ควรให้ sildenafil แก่ผู้ชายที่มีปัญหาด้านการไม่ทนต่อกาแล็กโตส ภาวะพร่องแล็กเตสรวม หรือภาวะการดูดซึมกลูโคส กาแล็กโตสผิดปกติ ซึ่งถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์และพบได้น้อย

ผลิตภัณฑ์ยานี้มีส่วนประกอบของโซเดียมน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มก.) ต่อเม็ด สามารถแจ้งให้ผู้ป่วยที่ต้องรับประทานอาหารที่มีโซเดียมต่ำว่ายานี้ถือว่า ‘ปราศจากโซเดียม’ โดยพื้นฐาน

การใช้ยาในสตรี

Sildenafil ไม่มีข้อบ่งใช้ในสตรี

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น

ผลของยาอื่นต่อ sildenafil

การศึกษาในหลอดทดลอง:

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

การศึกษาในสิ่งมีชีวิต:

จากข้อมูลการวิจัยทางคลินิก การวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในประชากร ชี้ว่าอัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกายจะลดลงเมื่อบริหารยาร่วมกับ CYP3A4 inhibitors (เช่น ketoconazole, erythromycin, cimetidine) แม้ว่าไม่สังเกตพบอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้ก็ตาม เมื่อให้ยา sildenafil ร่วมกับ CYP3A4 inhibitors ควรพิจารณาให้ยาที่ขนาดยาเริ่มต้นที่ 25 มก.

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)

การให้ sildenafil (ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียว) ร่วมกับ saquinavir ซึ่งเป็นยา HIV protease inhibitor ที่อยู่ในกลุ่ม CYP3A4 inhibitor ชนิดหนึ่งที่ระดับยาคงที่ (1200 มก. วันละสามครั้ง) ส่งผลให้เพิ่ม C_{max} ของ sildenafil 140% และเพิ่ม AUC ของ sildenafil 210% Sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ saquinavir (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) คาดว่ายากลุ่ม CYP3A4 inhibitors ที่มีฤทธิ์แรงกว่า เช่น ketoconazole และ itraconazole จะมีผลที่รุนแรงกว่า

ในอาสาสมัครที่ได้รับ potent CYP3A4 inhibitors อยู่แล้ว เมื่อให้ขนาดยา sildenafil ตามที่แนะนำ พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยา sildenafil ซึ่งอยู่ในรูปอิสระในพลาสมาของอาสาสมัครใดใดมีค่าไม่เกิน 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) และระดับความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (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 หรือเมตาบอไลท์ที่สำคัญในระบบไหลเวียนโลหิตของ sildenafil

Nicorandil เป็นยาที่มีส่วนประกอบแบบผสมของ potassium channel activator และไนเตรต เนื่องจากยานี้มีส่วนประกอบของไนเตรต จึงอาจส่งผลให้มีอันตรกิริยาร้ายแรงกับ sildenafil

ผลของ sildenafil ต่อยาอื่น

การศึกษาในหลอดทดลอง:

sildenafil เป็นตัวยับยั้งอย่างอ่อนๆของ 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

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาของ sildenafil กับยากลุ่ม non-specific phosphodiesterase

inhibitors เช่น theophylline หรือ dipyridamole

การศึกษาในสิ่งมีชีวิต:

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

Riociguat: ข้อมูลจากการศึกษาพรีคลินิกได้แสดงให้เห็นถึงผลต่อการลดความดันโลหิตทั่วร่างกายเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยากลุ่ม PDE5 inhibitors ร่วมกับ riociguat ในการศึกษาทางคลินิก riociguat ได้แสดงให้เห็นถึงการเสริมฤทธิ์ของการลดความดันโลหิตของยากลุ่ม PDE5 inhibitors ไม่มีหลักฐานของผลทางคลินิกที่ดีเมื่อให้ยาร่วมกันในประชากรที่ศึกษา จึงห้ามใช้ยา riociguat ร่วมกับยากลุ่ม PDE5 inhibitors รวมถึง sildenafil (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.) ร่วมกันแก่ผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง (BPH) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่แล้ว พบความดันโลหิตของประชากรในการศึกษาเหล่านี้ ขณะอยู่ในท่านอนราบ ลดลงอีกโดยเฉลี่ย 7/7 mmHg, 9/5 mmHg และ 8/4 mmHg และพบว่าความดันโลหิตขณะอยู่ในท่ายืนลดลงอีกโดยเฉลี่ย 6/6 mmHg, 11/4 mmHg และ 4/5 mmHg ตามลำดับ เมื่อให้ sildenafil และ doxazosin พร้อมกันในผู้ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่ มีรายงานไม่บ่อยว่าผู้ป่วยมีอาการความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ รายงานเหล่านี้รวมถึงมึนงงและรู้สึกหัวโหวง (lightheadedness) แต่ไม่เป็นลมหน้ามืด การให้ sildenafil ไปพร้อมกันแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker อาจทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยไม่กี่รายที่ไวต่อฤทธิ์ของยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา และหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ไม่มีอันตรกิริยาต่อกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ sildenafil 50 มก.ร่วมกับยา tolbutamide (250 มก.) หรือ warfarin (40 มก.) ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้ถูกเมตาบอไลซ์โดย 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.) ไม่มีผลเสริมฤทธิ์อัลกอฮอล์ในการลดความดันโลหิตในอาสาสมัคร สุขภาพดี ที่มีระดับสูงสุดของอัลกอฮอล์ในเลือดโดยเฉลี่ย 0.08% (80 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

การวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil ตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตไม่มีความแตกต่างของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

การรวมข้อมูลของยาลดความดันโลหิตกลุ่มต่าง ๆ ต่อไปนี้: ยาขับปัสสาวะ ยากลุ่ม beta-blockers ยากลุ่ม ACE inhibitors ยากลุ่ม angiotensin II antagonists ผลิตภัณฑ์ยาลดความดันโลหิต (ยาขยายหลอดเลือดและยาที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง) ยากลุ่ม adrenergic neurone blockers ยากลุ่ม calcium channel blockers และยากลุ่ม alpha-adrenoceptor blockers ได้แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างในด้านของผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย sildenafil เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก ในการศึกษาอันตรกิริยาเฉพาะ ซึ่งได้ให้ยา sildenafil (100 มก.) ร่วมกับ amlodipine ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง มีการลดลงของความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวในขณะนอนหงายเพิ่มขึ้นอีก 8 มม.ปรอท มีการลดลงของความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัวในขณะนอนหงายเพิ่มขึ้นอีก 7 มม.ปรอท การลดลงมากยิ่งขึ้นของความดันโลหิตเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกับที่การลดลงของความดันโลหิตที่พบเมื่อให้ sildenafil เพียงตัวเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

4.6 การใช้ยาในสตรีวัยเจริญพันธุ์ มีครรภ์ และให้นมบุตร

sildenafil ไม่มีข้อบ่งใช้ในเพศหญิง

จากการศึกษาผลต่อระบบสืบพันธุ์ในหนูและกระต่ายที่กินยา sildenafil ไม่พบรูปวิปริตของตัวอ่อนในครรภ์ (teratogenic effect) การเจริญพันธุ์บกพร่องหรือผลเสียต่อการพัฒนาของตัวอ่อนระยะ peri/postnatal

ไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมดีและเพียงพอในสตรีมีครรภ์หรือสตรีให้นมบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

เนื่องจากมีรายงานพบอาการมึนงงและการมองเห็นที่เปลี่ยนไปจากการใช้ sildenafil ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยควรตระหนักถึงปฏิกิริยาของตนเองเมื่อได้รับ sildenafil ก่อนที่จะขับขี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกล ยังไม่มีการศึกษาผลของ sildenafil ต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

โดยทั่วไปเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดเป็นเพียงผลชั่วคราวและอยู่ในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ในการศึกษาที่ให้ขนาดยาคงที่ อุบัติการณ์ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาบางอย่างเพิ่มขึ้นตามขนาดยา

ในการศึกษาที่ปรับเปลี่ยนขนาดยาได้ ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงแบบแผนการให้ยาในขนาดที่แนะนำได้ใกล้เคียงกว่า เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยามีความคล้ายคลึงกับการศึกษาที่ให้ขนาดยาคงที่

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด คือ ปวดศีรษะ และหน้าแดง

ตารางที่ 1: **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS โดยเรียงลำดับตามความร้ายแรงทางการแพทย์จากมากไปหาน้อยภายในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย**

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
โรคติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต			เยื่อจมูกอักเสบ	
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกิน	
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	เวียนศีรษะ	ง่วงนอน ความรู้สึกน้อยเกิน (hypoaesthesia)	โรคหลอดเลือดสมอง โรคเส้นเลือดในสมอง ตีบชั่วคราว ชัก*

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**
				มีอาการชักซ้ำ* หน้ามืด เป็นลม
ความผิดปกติของตา		ภาพที่มองเห็นบิดเบี้ยว (visual distortions)** ความผิดปกติในการมองเห็นภาพตามัว	การหลั่งน้ำตาผิดปกติ*** ปวดตา กลัวแสง เห็นแสงแวบ ภาวะเลือดคั่งในตา มองเห็นภาพจ้า (visual brightness) เยื่อตาอักเสบ	ภาวะ non arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)* หลอดเลือดในจอตาอุดตัน (retinal vascular occlusion)* เลือดออกในจอตา (retinal haemorrhage) ภาวะ arteriosclerotic retinopathy ความผิดปกติของจอตา ต้อหิน ความผิดปกติของลานสายตาบกพร่อง การเห็นภาพซ้อน สายตาเห็นภาพที่คมชัดน้อยลง สายตาสั้น เมื่อยล้าสายตา มีจุดดำในวุ้นตา ม่านตาผิดปกติ รูม่านตาขยาย การมองเห็นสีรุ้งตาบวมน้ำ

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
				ตาบวม ความผิดปกติของตา ภาวะเลือดคั่งในเยื่อบุตา อาการระคายเคืองตา ความรู้สึกผิดปกติในตา เปลือกตาบวมน้ำ เปลือกลูกตาเปลี่ยนสี
ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน			อาการรู้สึกหมุน เสียงในหู	หูหนวก
ความผิดปกติของหัวใจ			หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ ใจสั่น	การเสียชีวิตเฉียบพลันที่เกี่ยวกับหัวใจ* กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด ภาวะหัวใจห้องล่างเสียจังหวะ (ventricular arrhythmia) หัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว อาการปวดเค้นหัวใจที่ไม่คงที่ (unstable angina)
ความผิดปกติของหลอดเลือด		หน้าแดง ร้อนวูบวาบ	ความดันเลือดต่ำ ความดันโลหิตสูง	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด		คัดจมูก	เลือดกำเดาไหล อาการคั่งในโพรงจมูก	แน่นในลำคอ จมูกบวมน้ำ จมูกแห้ง
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร		คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย	โรคกรดไหลย้อน อาเจียน ปวดท้องส่วนบน ปากแห้ง	ปากรับความรู้สึกได้น้อยลง
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิว			ผื่น	Stevens Johnson Syndrome (SJS)* Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)*
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน			ปวดกล้ามเนื้อ ปวดแขนขา	
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม				การมีเลือดออกที่องคชาต ภาวะองคชาตแข็งค้าง* การมีเลือดปนในน้ำอสุจิ (haematospermia) การแข็งตัวขององคชาตเพิ่มขึ้น
ความผิดปกติทั่วไปและภาวะบริเวณที่ให้ยา			เจ็บหน้าอก อ่อนล้า รู้สึกร้อน	หงุดหงิดง่าย

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อย ≥1/10,000 ถึง <1/1,000
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ			อัตราหัวใจเต้นเพิ่มขึ้น	

* ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาได้รับการระบุหลังวางจำหน่าย
**การเห็นภาพที่มีสีผิดเพี้ยน: การเห็นภาพเป็นสีเขียว (Chloropsia) การเห็นสีผิดปกติ (Chromatopsia) การเห็นภาพเป็นสีฟ้า (Cyanopsia) การเห็นภาพเป็นสีแดง (Erythropsia) และการเห็นภาพเป็นสีเหลือง (Xanthopsia)
***การหลั่งน้ำตาผิดปกติ: ตาแห้ง การหลั่งน้ำตาผิดปกติ และการหลั่งน้ำตาเพิ่มขึ้น

เมื่อได้รับยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำ เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาจะคล้ายกับที่กล่าวข้างต้น แต่มักจะได้รับรายงานถี่กว่า

ผลการวิเคราะห์ของการวิจัยทางคลินิกแบบปกปิดฉลากทั้งต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมโดยสังเกตการณ์ในกลุ่มยาหลอก (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 เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดขึ้นคล้ายกับเมื่อได้รับยาขนาดต่ำกว่าแต่อัตราการเกิดและความรุนแรงสูงขึ้น ขนาดยา 200 มก. ไม่ส่งผลให้มีประสิทธิผลสูงขึ้น แต่ทำให้มีการเกิดอุบัติการณ์ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (ปวดศีรษะ หน้าแดง มึนงง อาหารไม่ย่อย คัดจมูก การมองเห็นเปลี่ยนไป) สูงขึ้น

ในกรณีได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการโดยวิธีมาตรฐานเมื่อจำเป็น

การล้างไต (renal dialysis) ไม่มีผลเร่งการกำจัด sildenafil เนื่องจากยาส่วนใหญ่จับกับโปรตีนในพลาสมา และไม่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

sildenafil เป็นยารับประทานในรูปเกลือซิเตรต 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

การกระตุ้นทางเพศ ทำให้มี 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 เท่าสำหรับ 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)

ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในผู้ป่วยจำนวน 144 ราย ซึ่งมีอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศร่วมกับมี stable angina โดยผู้ป่วยรับประทานยาที่รักษา angina สม่ำเสมอ (ยกเว้นไนเตรต) อยู่ และออกกำลังกายโดยวิ่งบนสายพาน (treadmill exercise) จนเกิด limiting angina ขึ้น พบว่าในผู้ป่วยที่สามารถประเมินผลได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 100 มก.ครั้งเดียว ออกกำลังกายบนสายพานได้นานกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกครั้งเดียวอย่างมีนัยสำคัญ (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

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

การมองเห็น

การทดสอบความสามารถในการแยกสีด้วยวิธี Farnsworth-Munsell 100 hue หลังให้รับประทานยาขนาด 100 มก.แล้ว 60 นาที พบความผิดปกติเล็กน้อยและชั่วคราวในการแยกสี (ฟ้า/เขียว) ในอาสาสมัครบางราย ความผิดปกติดังกล่าวจะหายไปได้เองภายหลังได้รับยาแล้ว 120 นาที สันนิษฐานว่ากลไกที่ทำให้ความสามารถในการแยกสีเปลี่ยนไปสัมพันธ์กับการที่ sildenafil ไปยับยั้ง PDE6 ซึ่งเกี่ยวข้องกับขบวนการแปลงพลังแสง (phototransduction) เป็นไฟฟ้าที่บริเวณจอตา (retina) การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่า sildenafil มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ PDE6 น้อยกว่า PDE5 10 เท่า sidenafil 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 แบบสุ่มปกปิดฉลากทั้งต่อผู้ป่วยและผู้วิจัยเปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลาไม่เกิน 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) และแบบสอบถามคู่ครอง

การศึกษาทั้ง 21 โครงการและจากการศึกษาต่อเป็นระยะเวลายาวนาน (1 ปี) แสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของ sildenafil โดยวัดจากความสามารถในการแข็งตัวของอวัยวะเพศชายและการคงแข็งตัวได้นานพอสำหรับการมีเพศสัมพันธ์ การศึกษาในขนาดยาที่คงที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีรายงานว่าการรักษาช่วยทำให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายดีขึ้นมี 62% (25 มก.), 74% (50 มก.) และ 82% (100 มก.) เปรียบเทียบกับยาหลอก 25% นอกจากช่วยให้การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายดีขึ้นแล้ว 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) เปลี่ยนเป็นเมตาบอไลท์ที่มีฤทธิ์คล้ายกับ 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

เมื่อรับประทานยา sildenafil พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง อัตราการดูดซึมของ sildenafil จะลดลง โดยเวลาที่จะถึงระดับสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) จะนานขึ้นโดยเฉลี่ย 60 นาที และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดจะลดลงเฉลี่ย 29% อย่างไรก็ตามไม่มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC ลดลง 11%)

การกระจายตัว

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

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

การจับกับ plasma protein ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นทั้งหมดของยาในเลือด

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

เมตาบอลิซึม

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

เมตาบอไลท์ส่วนใหญ่ที่อยู่ในกระแสเลือดเกิดจากการ N-desmethylation ของ sildenafil และสารเมตาบอไลท์นี้จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปอีก

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 ยาจะถูกขับออกในรูปของเมตาบอไลท์ทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ (80% ของขนาดยาที่รับประทาน) และส่วนน้อยทางปัสสาวะ (13% ของขนาดยาที่รับประทาน)

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ

อาสาสมัครสูงอายุมีสุขภาพดี (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 (เม๊าส์) 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

นอกจากตัวยาสำคัญ sildenafil citrate แล้ว ยา 1 เม็ดยังประกอบไปด้วยสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัช ดังนี้: microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose, triacetin, indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น

ยังไม่มีข้อมูล

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 15022/64 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

25 มีนาคม 2564

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

01 เมษายน 2567

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ยานี้ไม่ใช่ยากระตุ้นอารมณ์ทางเพศ
2. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ที่เป็นโรคหัวใจที่ใช้ยาขยายหลอดเลือดกลุ่มไนเตรต เพราะอาจถึงตายได้
3. ห้ามใช้ยานี้ในเด็กและสตรี ผู้ที่เป็นโรคตับหรือโรคไต
4. ห้ามใช้ยาเกินวันละ 1 ครั้ง
5. ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับยารักษาโรคหย่อนสมรรถภาพทางเพศอื่น ๆ
6. หากมีอาการผิดปกติ เช่น ความผิดปกติทางสายตา ปวดกระดูก เจ็บหน้าอก ใจสั่น หัวใจเต้นผิดปกติ เหงื่อออกมาก เหนื่อยเป็นลม ให้รีบมาพบแพทย์ทันที