

รีเวทิโอ™
REVATIO™

1. ชื่อยา

รีเวทิโอ™ (REVATIO™)

2. สูตรยา

แต่ละเม็ดประกอบด้วย sildenafil (ซิลเดนาฟิล) ขนาด 20 มก. (ในรูป citrate)

รายชื่อส่วนประกอบในตำรับยาดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดกลมมนเคลือบฟิล์มสีขาว ด้านหนึ่งมีตัวอักษร VLE อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษรและตัวเลข RVT20

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ยาเม็ดรีเวทิโอ มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary artery hypertension, PAH) รีเวทิโอช่วยเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายให้ดีขึ้น ชะลอเวลาที่จะเกิดการทรุดลงทางคลินิก และลดความดันโลหิตเฉลี่ยของหลอดเลือดแดงปอด

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ยาเม็ดสำหรับรับประทาน

ผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 20 มก. วันละ 3 ครั้ง ควรรับประทานยาแต่ละเม็ดให้ห่างกันประมาณ 6 ถึง 8 ชม. พร้อมหรือไม่พร้อมอาหาร

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ (อายุ ≥ 65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh class A และ B) ยังไม่มีการศึกษาการใช้รีเวทอิโอในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh class C)

ประชากรเด็ก

ไม่แนะนำให้ใช้รีเวทอิโอในเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี) เนื่องจากข้อมูลทางด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพ ยังไม่เพียงพอ

ผู้ป่วยที่มีการใช้ผลิตภัณฑ์ยาอื่นร่วมด้วย

ไม่แนะนำให้ใช้ sildenafil ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงมากที่สุด (เช่น ketoconazole, itraconazole, ritonavir) (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาลงเป็น 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับ sildenafil ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 เช่น erythromycin หรือ saquinavir

แนะนำให้ปรับลดขนาดยาลงเป็น 20 มก. วันละ 1 ครั้ง กรณีที่ผู้ป่วยได้รับ sildenafil ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงขึ้น เช่น clarithromycin, telithromycin

และ nefazodone

อาจต้องปรับขนาดยา sildenafil เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 อื่นๆ (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น) อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลสนับสนุนการเพิ่มขนาดยา sildenafil เมื่อใช้ร่วมกับ bosentan (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา, 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors หรือ nitrates ในรูปแบบใดๆ (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ห้ามใช้ PDE5 inhibitors ซึ่งรวมถึง sildenafil ร่วมกับ guanylate cyclase stimulators เช่น riociguat เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำชนิดแสดงอาการได้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยาสสำคัญหรือส่วนประกอบใดๆ ของยาเม็ด

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด

sildenafil มีคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือด มีผลให้ความดันโลหิตลดลงเล็กน้อยและเป็นชั่วคราว (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชฤทธิ์วิทยา) ก่อนแพทย์สั่งจ่ายยา sildenafil ควรพิจารณาให้รอบคอบว่า ผู้ป่วยที่มีสภาวะอื่นอยู่สามารถได้รับผลกระทบจากการขยายตัวของหลอดเลือดนี้หรือไม่ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะพักต่ำ (ความดันโลหิตน้อยกว่า 90/50 mmHg) ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ ผู้ป่วยที่มีภาวะการไหลของโลหิตออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายอุดตันอย่างรุนแรง หรือระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ

โรคหลอดเลือดดำอุดตัน

สารขยายหลอดเลือดที่ปอดอาจทำให้สภาวะหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดดำของปอดอุดตัน (pulmonary veno occlusive disease, PVOD) เลวลง ไม่แนะนำให้ใช้รีเวทิวโอ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกของการใช้รีเวทิวโอในผู้ป่วยเหล่านี้ หากเกิดปอดบวมน้ำเมื่อให้ Revatio ให้คำนึงถึงว่าอาจเกิดจาก PVOD

ปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดเลือดและหัวใจ

เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของ Revatio ทางคลินิกแบบควบคุม จึงต้องสั่งจ่ายยาด้วยความระมัดระวัง (caution) ในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะที่คุกคามชีวิต ในระยะ 6 เดือนที่ผ่านมา
- ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ที่มีอาการ unstable angina
- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิตสูงกว่า 170/110)
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bosentan

มีรายงานเหตุการณ์ร้ายแรงต่อหัวใจและหลอดเลือดภายหลังยาวางจำหน่ายในผู้ที่ใช้ยา sildenafil เพื่อรักษาอาการหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (temporal association) ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) การเสียชีวิตจากหัวใจวายเฉียบพลัน (sudden cardiac death) หัวใจห้องล่างเต้นไม่เป็นจังหวะ (ventricular arrhythmia) และสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้แต่ไม่ใช่ทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว เหตุการณ์ส่วนใหญ่ที่ได้กล่าวถึงข้างต้น มักมีรายงานว่าเกิดขณะหรือหลังจากมีเพศสัมพันธ์ไม่นาน และมีรายงานว่าในบางรายเกิดขึ้นไม่นานหลังจากรับประทาน sildenafil โดยไม่มีเพศสัมพันธ์กัน ส่วนรายอื่นๆ มีรายงานว่าเกิดขึ้นหลายชั่วโมงถึงหลายวันภายหลังการรับประทานยาและการมีเพศสัมพันธ์ เป็นไปไม่ได้ที่จะตัดสินว่าเหตุการณ์เหล่านี้จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ sildenafil หรือกับกิจกรรมการมีเพศสัมพันธ์หรือกับโรคหัวใจหลอดเลือดที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อน หรือกับผลรวมของปัจจัยต่างๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วหรือปัจจัยอื่นๆ

ยากลุ่ม alpha-blocker

แนะนำให้ระมัดระวังในการให้ยา sildenafil แก่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker เนื่องจากการให้ร่วมกันอาจทำให้เกิดอาการของความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางรายที่ไวต่อฤทธิ์ของยา (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น) เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถให้น้อยที่สุด ระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยควรคงที่ขณะรักษาด้วย alpha-blocker ก่อนเริ่มยา sildenafil แพทย์ควรให้คำแนะนำในการปฏิบัติตนแก่ผู้ป่วยหากเกิดอาการของความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ

เหตุการณ์เกี่ยวกับการมองเห็น

มีรายงานหลังการวางจำหน่ายยาที่พบได้น้อยมากของโรคเส้นประสาทตาด้านหน้าซึ่งไม่ใช่เกิดจากหลอดเลือดแดง (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) จากการใช้ยากลุ่ม

phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors ทุกตัว รวมทั้ง sildenafil ซึ่งเป็นสภาวะที่เกิดได้น้อยมากและเป็นสาเหตุที่ทำให้การมองเห็นลดลงหรือสูญเสียการมองเห็น ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด NAION อยู่แล้ว เช่น มีอัตราส่วน cup : disc ต่ำ (“crowded disc”) อายุมากกว่า 50 ปี เป็นโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ไขมันในเลือดสูง และสูบบุหรี่ มีการศึกษาเชิงสังเกตเพื่อประเมินว่าการใช้ยา (recent, episodic use) ในยากลุ่ม PDE5 inhibitors เพื่อรักษา erectile dysfunction มีความสัมพันธ์กับการเกิด NAION แบบเฉียบพลันหรือไม่ ผลการศึกษาบ่งชี้ว่าความเสี่ยงของการเกิด NAION เพิ่มขึ้นโดยประมาณ 2 เท่าเมื่อมีการใช้ PDE5 inhibitors ภายใน 5 half-lives ตามวารสารที่ได้รับการตีพิมพ์ อุบัติการณ์การเกิด NAION ต่อปี คือ 2.5-11.8 ราย ต่อผู้ชายจำนวน 100,000 คน ที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 50 ปี ในประชากรทั่วไป แพทย์ควรแนะนำผู้ป่วยให้หยุดใช้ยา sildenafil และมาพบแพทย์ทันทีในกรณีที่สูญเสียการมองเห็นอย่างทันทีทันใด

ผู้ป่วยที่มีประสบการณ์การเกิด NAION จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นของการกลับเป็นใหม่ ดังนั้นแพทย์ควรพูดคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับความเสี่ยงนี้และอาจได้รับผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม PDE5 inhibitors ควรใช้ยาในกลุ่ม PDE5 inhibitors รวมถึง sildenafil ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้และใช้เมื่อผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงเท่านั้น

โรค Retinitis pigmentosa

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยจากการใช้ sildenafil ในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคที่มีจอตาเสื่อมจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น retinitis pigmentosa (ส่วนน้อยของผู้ป่วยเหล่านี้มีความผิดปกติทางพันธุกรรมของ retinal phosphodiesterase) ดังนั้นจึงควรใช้รีแวกทีโอในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยความระมัดระวัง

ภาวะเลือดออกผิดปกติ

จากการศึกษาเกล็ดเลือดของมนุษย์ในหลอดทดลอง พบว่า sildenafil เสริมฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของ sodium nitroprusside ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยการใช้ sildenafil ในผู้ป่วยที่มีโรคเลือดออกง่ายผิดปกติหรือมีแผลในกระเพาะอาหารที่ยังมีอาการอยู่ จึงควรใช้ sildenafil ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้

ยาต้านฤทธิ์วิตามินเค

พบอุบัติการณ์เลือดกำเดาไหลในผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูง ที่มีสาเหตุจากโรคเนื่องจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease, CTD) (sildenafil 12.9%, ยาหลอก 0%)

มากกว่าในผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ (sildenafil 3.0%, ยาหลอก 2.4%) และสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้ sildenafil ร่วมกับยาต้านฤทธิ์วิตามินเค ชนิดรับประทาน (8.8%) เทียบกับในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านฤทธิ์วิตามินเค (1.7%)

ภาวะองคชาติแข็งค้าง

ควรใช้ sildenafil ด้วยความระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางกายวิภาคขององคชาติ (เช่น งอ (angulation), cavernosal fibrosis หรือ Peyronie's disease) หรือผู้ป่วยที่มีสภาวะซึ่งอาจมีแนวโน้มจะเกิดองคชาติแข็งค้าง (เช่น โรคเลือด sickle cell anemia, multiple myeloma หรือ มะเร็งเม็ดเลือดขาว)

มีรายงานจากประสบการณ์การใช้ยา sildenafil หลังยาวางจำหน่ายว่าเกิดภาวะองคชาติแข็งค้าง เป็นเวลานานและภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism) หากองคชาติเกิดการแข็งค้างเกินกว่า 4 ชั่วโมงผู้ป่วยควรเข้ารับการรักษาทันที ถ้าภาวะที่องคชาติมีการแข็งค้างนานกว่า 6 ชั่วโมง และมีอาการปวด และไม่ได้รับการรักษาทันที่ เนื้อเยื่อองคชาติอาจถูกทำลายและเกิดผลสูญเสียประสิทธิภาพอย่างถาวร

การไต่ยีนบกพร่อง

มีรายงานในจำนวนเล็กน้อยหลังยาวางจำหน่ายและในการวิจัยที่ใช้ยากลุ่ม PDE5 inhibitor ทุกตัว รวมทั้ง sildenafil เกี่ยวกับการลดลงหรือสูญเสียการไต่ยีนแบบทันที ผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้มีการลดลงหรือสูญเสียการไต่ยีนแบบทันที ไม่มีความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลกัน ระหว่างการใช้ยากลุ่ม PDE5 inhibitor และการลดลงหรือสูญเสียการไต่ยีนแบบทันที ในกรณีที่เกิดการลดลงหรือสูญเสียการไต่ยีนแบบทันที ควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ทันที

การใช้ sildenafil ร่วมกับ bosentan

การศึกษาในผู้ป่วย PAH (PAH ชนิดปฐมภูมิ และ PAH ชนิดทุติยภูมิที่สัมพันธ์กับ CTD) ที่ได้รับการรักษาด้วย bosentan อยู่ก่อน การให้ sildenafil ร่วมกับ bosentan ไม่พบประโยชน์ที่เพิ่มขึ้น (การทดสอบการเดิน 6 นาที (6MWD)) เทียบกับการให้ bosentan เดี่ยวๆ แต่อย่างไรก็ตาม ผลของ 6MWD ในกลุ่ม PAH ชนิดปฐมภูมิ กับ PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD มีความแตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยของผลการทดสอบจากการใช้ sildenafil ร่วมกับ bosentan ในผู้ป่วย PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD นั้นแย่กว่าผลจากการใช้ bosentan เดี่ยวๆ แต่ผลจากการใช้ bosentan เดี่ยวๆ จะดีกว่าในผู้ป่วย PAH ชนิดปฐมภูมิ ดังนั้น แพทย์ผู้ทำการรักษาจึงควรใช้วิจารณญาณทางการแพทย์ของตนเองประเมินการตอบสนองทางคลินิกเมื่อให้ sildenafil ร่วมกับ bosentan ในผู้ป่วย PAH ชนิดปฐมภูมิ ไม่แนะนำให้

ใช้ sildenafil ร่วมกับ bosentan ในผู้ป่วย PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

การใช้ร่วมกับยา Ritonavir หรือยาในกลุ่มยับยั้ง CYP3A อย่างแรงอื่น ๆ

การใช้ยา Revatio ร่วมกับ protease inhibitor ritonavir (เป็นยาที่ยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรง) ทำให้ระดับความเข้มข้นในซีรัมของ sildenafil เพิ่มขึ้นอย่างมาก ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ยา ritonavir หรือตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างแรงตัวอื่นๆ ร่วมกับ Revatio (ดูหัวข้อ 4.4 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

การใช้ร่วมกับ PDE5 inhibitor ตัวอื่น ๆ

Sildenafil มีวางจำหน่ายในชื่อการค้า Viagra® ด้วย ไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้ยา sildenafil ร่วมกับ PDE-5 inhibitors ตัวอื่นๆ รวมถึง Viagra® ในผู้ป่วย PAH และไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ต้องแจ้งผู้ป่วยที่ได้รับยา Revatio ไม่ให้รับประทาน Viagra หรือ PDE-5 inhibitors ตัวอื่นๆ

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น

ถ้าไม่ได้มีการระบุเป็นอย่างอื่น ผลการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาได้ดำเนินการในชายสุขภาพดีที่ได้รับ sildenafil ชนิดรับประทาน ผลที่ได้จากการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับกลุ่มประชากรอื่นและวิธีการให้ยาแบบอื่นด้วย

ผลของยาอื่นต่อ sildenafil

การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro):

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

การศึกษาในสิ่งมีชีวิต (in vivo) :

การศึกษาในอาสาสมัครชายสุขภาพดีโดยให้ยา bosentan (ยาในกลุ่ม endothelin antagonist) ซึ่งเป็นตัวเหนี่ยวนำแบบปานกลางต่อ CYP3A4, CYP2C9 และอาจรวมถึงต่อ CYP2C19 ที่ระดับยาคงที่ของ bosentan (125 มก.วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับ sildenafil ที่ระดับยาคงที่ (80 มก.วันละ 3

ครั้ง) จะลดปริมาณยาในพลาสมา (AUC) ของ sildenafil ลง 62.6% และลดระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของ sildenafil ลง 55.4% (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) การให้ยาทั้งสองร่วมกันไม่ได้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต (ในท่านอนราบและทำยืน) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก และอาสาสมัครสุขภาพดีสามารถทนต่อยาได้ดี

การให้ sildenafil ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียวร่วมกับ ritonavir ซึ่งเป็นยา HIV protease inhibitor และเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงมาก ที่ระดับยาของ ritonavir (500 มก. วันละ 2 ครั้ง) จะเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาของ sildenafil ถึง 300 % (4 เท่า) และเพิ่มปริมาณยา sildenafil ในพลาสมา 1000% (11 เท่า) หลังให้ sildenafil 24 ชม. ระดับยา sildenafil ในพลาสมา จะยังคงมีค่าประมาณ 200 นาโนกรัม/มล. เปรียบเทียบกับค่าประมาณ 5 นาโนกรัม/มล. เมื่อให้ sildenafil เพียงอย่างเดียว สอดคล้องกับผลที่ชัดเจนของ ritonavir ต่อ P450 ที่มีต่อ substrate อื่นๆ อย่างกว้างขวาง จากผลเภสัชจลนศาสตร์เหล่านี้จึงไม่แนะนำให้ใช้ sildenafil ร่วมกับ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

เมื่อให้ยา sildenafil (ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียว) ร่วมกับยา saquinavir ซึ่งเป็น HIV protease inhibitor และเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4 เมื่อ saquinavir อยู่ที่ระดับยาของ (1200 มก. วันละ 3 ครั้ง) มีผลให้ระดับความเข้มข้นสูงสุดของ sildenafil ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 140% และปริมาณยา sildenafil ในพลาสมา (AUC) เพิ่มขึ้น 210% sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา saquinavir (สำหรับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) คาดว่าตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรงที่สุด เช่น ketoconazole และ itraconazole จะมีผลต่อระดับยา sildenafil ในพลาสมาเช่นเดียวกับ ritonavir (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

เมื่อให้ยา sildenafil ขนาด 100 มก. รับประทานครั้งเดียวร่วมกับ erythromycin (ตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง) ที่ระดับยาของ erythromycin (500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน) พบว่าปริมาณยาในพลาสมาของ sildenafil เพิ่มขึ้น 182 % สำหรับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ผลที่ได้จากการให้ sildenafil ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 เช่น clarithromycin, telithromycin และ nefazodone คาดว่าอยู่ระหว่างผลที่ให้ร่วมกับ ritonavir และตัวยับยั้ง CYP3A4 อื่น เช่น saquinavir หรือ erythromycin คือ คาดว่าปริมาณยาในพลาสมาเพิ่ม 7 เท่า จึงแนะนำให้ปรับขนาดยาเมื่อให้ sildenafil ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

ในอาสาสมัครชายสุขภาพดี ไม่พบว่า azithromycin (500 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วัน) มีผลต่อปริมาณยาในพลาสมา ความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา เวลาที่ยาถึงระดับสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) ค่าคงที่ของอัตราการกำจัดยา หรือค่าครึ่งชีวิตของ sildenafil หรือเมตาบอไลต์ที่สำคัญในระบบไหลเวียนโลหิตของ sildenafil

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

การรับประทานยาลดกรด (แมกนีเซียมไฮดรอกไซด์/ อลูมิเนียมไฮดรอกไซด์) เพียงครั้งเดียว ไม่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของ sildenafil

การให้ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ethinyl estradiol 30 ไมโครกรัมและ levonorgestrel 150 ไมโครกรัม) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากร ตัวยับยั้ง CYP3A4 และยากลุ่ม beta blocker

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกบ่งชี้ว่า อัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกายลดลงประมาณ 30% เมื่อใช้ sildenafil ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน/ปานกลาง และอัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกายลดลงประมาณ 34% เมื่อใช้ sildenafil ร่วมกับยากลุ่ม beta-blocker เมื่อใช้ sildenafil เพียงอย่างเดียวโดยไม่มียาอื่นร่วมด้วยที่ ขนาดยา 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ปริมาณยาที่ร่างกายได้รับจะมีค่าสูงเป็น 5 เท่าเมื่อเทียบกับการได้รับยาที่ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง ช่วงความเข้มข้นนี้ครอบคลุมการเพิ่มขึ้นของปริมาณ sildenafil ในร่างกายที่พบในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาที่ออกแบบมาเป็นพิเศษเพื่อศึกษาตัวยับยั้ง CYP3A4 (ยกเว้น ตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์แรง เช่น ketoconazole, itraconazole และ ritonavir)

ตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรจากข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกบ่งชี้ว่า อัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกายเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่า เมื่อใช้ sildenafil ร่วมกับตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 อย่างอ่อน ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ bosentan มีต่ออัตราการขจัด sildenafil ออกจากร่างกายในอาสาสมัครสุขภาพดี คาดว่าการใช้ร่วมกับตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง จะทำให้ระดับของ sildenafil ในพลาสมาลดลงอย่างมาก

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรจากข้อมูล sildenafil ในผู้ป่วย PAH ที่เป็นผู้ใหญ่ในการทดลองทางคลินิก ซึ่งรวมถึงการศึกษาหนึ่งเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ sildenafil 20 มก. รูปแบบรับประทาน วันละ 3 ครั้ง เมื่อให้ร่วมกับขนาดยาคงที่ (stable dose) ของ bosentan (62.5 มก. – 125 มก. วันละ 2 ครั้ง) บ่งชี้ว่าปริมาณ sildenafil ที่ร่างกายได้รับลดลงเมื่อให้ร่วมกับ bosentan ซึ่งเหมือนกับที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดี (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา, 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ผลของ sildenafil ต่อยาอื่น

การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro):

sildenafil เป็นตัวยับยั้งอย่างอ่อนๆของ cytochrome P450 isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 และ 3A4 ($IC_{50} >150$ ไมโครโมลาร์) คาดว่า sildenafil ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของสารประกอบซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP เหล่านี้ที่ความเข้มข้นที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก

การศึกษาในสิ่งมีชีวิต (in vivo) :

สอดคล้องกับผลซึ่งเป็นที่ทราบของฤทธิ์ยา sildenafil ต่อกระบวนการ nitric oxide/ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชฤทธิ์วิทยา) พบว่า sildenafil มีฤทธิ์เสริมการลดความดันโลหิตของ nitrates ดังนั้นจึงห้ามใช้ยานี้ร่วมกับ nitric oxide donors หรือ nitrites ในรูปแบบใดๆ (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

การศึกษานันตรกิริยาระหว่างยาใน 3 การศึกษา โดยให้ยา doxazosin ซึ่งเป็นยา alpha-blocker (4 มก. และ 8 มก.) พร้อมกับ sildenafil (25 มก., 50 มก. หรือ 100 มก.) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคต่อมลูกหมากโต (BPH) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่แล้ว พบความดันโลหิต (systolic และ diastolic) ของประชากรในการศึกษาเหล่านี้ ขณะอยู่ในท่านอนราบลดลงอีกโดยเฉลี่ย 7/7 mmHg, 9/5 mmHg และ 8/4 mmHg ตามลำดับ และขณะอยู่ในท่านั่งลดลงอีกโดยเฉลี่ย 6/6 mmHg, 11/4 mmHg และ 4/5 mmHg ตามลำดับ เมื่อให้ sildenafil และ doxazosin พร้อมกันในผู้ซึ่งได้รับการรักษาด้วย doxazosin จนโรคคงที่ มีรายงานไม่บ่อยว่าผู้ป่วยมีอาการความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ รายงานเหล่านี้รวมถึงอาการมึนงงและหน้ามืด (lightheadedness) แต่ไม่เป็นลม การให้ sildenafil ไปพร้อมกันแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย alpha-blocker อาจทำ

ให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วยบางรายที่ไวต่อฤทธิ์ของยา (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การศึกษาอันตรกิริยาเป็นพิเศษในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยให้ sildenafil (100มก.) ร่วมกับ amlodipine เพิ่มค่าเฉลี่ยการลดลงสูงสุดของความดันโลหิต systolic ในทำนองนราบอีก 8 mmHg และเพิ่มค่าเฉลี่ยการลดลงสูงสุดของความดันโลหิต diastolic ในทำนองนราบอีก 7 mmHg ผลการลดความดันโลหิตที่เพิ่มเติมนี้คล้ายกับผลเมื่อให้ sildenafil ตัวเดี่ยวแก่อาสาสมัครสุขภาพดี (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

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

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

sildenafil (50 มก.) ไม่มีผลเสริมฤทธิ์แอลกอฮอล์ในการลดความดันโลหิตในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่มีระดับสูงสุดของแอลกอฮอล์ในพลาสมาโดยเฉลี่ย 0.08% (80 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี sildenafil ที่ระดับยาครั้งที่ (80 มก. วันละ 3 ครั้ง) ทำให้ปริมาณยาในพลาสมาของ bosentan (125 มก. วันละ 2 ครั้ง) เพิ่มขึ้น 49.8% และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาเพิ่มขึ้น 42% (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรของข้อมูลจากการศึกษาในผู้ป่วย PAH ที่เป็นผู้ใหญ่ซึ่งได้รับการรักษาด้วย bosentan อยู่ก่อน (62.5 มก. – 125 มก. วันละ 2 ครั้ง) บ่งชี้ว่า AUC ของ bosentan เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ sildenafil ที่ระดับยาครั้งที่ (20 มก. วันละ 3 ครั้ง) โดยเพิ่มขึ้นน้อยกว่าที่พบในอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อให้ร่วมกับ sildenafil 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

sildenafil (100 มก.) ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับยาครั้งที่ของ HIV protease inhibitor 2 ตัว ซึ่งเป็น CYP3A4 substrates คือ saquinavir และ ritonavir

sildenafil ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อระดับยาในพลาสมาของยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน (ethinyl estradiol 30 ไมโครกรัม และ levonorgestrel 150 ไมโครกรัม)

ประชากรเด็ก

มีการศึกษาอันตรกิริยาเฉพาะในผู้ใหญ่

4.6 ผลของยาต่อภาวะการเจริญพันธุ์ และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลการให้ sildenafil ในสตรีมีครรภ์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองไม่พบผลที่เป็นอันตรายทั้งโดยตรงหรือโดยอ้อมต่อสัตว์ที่ตั้งท้อง และการพัฒนาของเอมบริโอ/ลูกในท้อง เมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลองพบการเกิดพิษต่อการพัฒนาการหลังคลอด (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก)

เนื่องจากไม่มีข้อมูล จึงไม่ควรให้รีแวกทิโอในสตรีมีครรภ์ยกเว้นในกรณีที่จำเป็นอย่างมาก

สตรีให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาในสตรีให้นมบุตรที่เพียงพอและได้รับการควบคุมเป็นอย่างดี ข้อมูลที่มีอยู่จำกัด บ่งชี้ว่า sildenafil และเมตาบอไลต์ออกฤทธิ์ของ sildenafil ถูกขับออกทางน้ำนมแม่ในระดับต่ำมาก คาดว่าปริมาณของยาที่ทารกได้รับทางน้ำนมแม่นั้นไม่สามารถก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ใดๆ ผู้สั่งยาควรประเมินความจำเป็นทางคลินิกของการใช้รีแวกทิโอในแม่ตลอดจนผลอันไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เป็นไปได้ว่าอาจเกิดขึ้นต่อทารกที่ได้รับน้ำนมจากแม่ให้ละเอียดรอบคอบ

ภาวะการเจริญพันธุ์

จากผลการศึกษาต่อภาวะการเจริญพันธุ์ที่ไม่ใช่ทางคลินิกไม่พบอันตรายที่พิเศษต่อมนุษย์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

ยังไม่มีการศึกษาผลของ sildenafil ต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทางคลินิกพบรายงานเกิดอาการเวียนศีรษะและรบกวนการมองเห็น ดังนั้นผู้ป่วยควรระมัดระวังผลที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้รีแวกทิโอก่อนการขับชี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

จากการศึกษาหลักที่สำคัญ (pivotal study) ของรีเวทียาโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง ผู้ป่วยจำนวน 207 ราย ได้รับรีเวทียาขนาด 20 มก. ถึง 80 มก. วันละ 3 ครั้ง และผู้ป่วย 70 รายได้รับยาหลอก ระยะเวลาการศึกษา 12 สัปดาห์ ความถี่โดยรวมของการหยุดใช้ยารีเวทียาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารีเวทียาในขนาดที่แนะนำคือ 20 มก. วันละ 3 ครั้ง มีต่ำและเท่ากับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (2.9%) มีกลุ่มตัวอย่างจำนวน 259 ราย ที่ได้รับยาต่อไปอีก โดยมีการเพิ่มขนาดยาจนถึง 80 มก. วันละ 3 ครั้ง หลังจากนั้น 3 ปี พบว่ามีผู้ป่วย 87% จากจำนวนที่เหลือ 183 รายยังคงได้รับการรักษาด้วยรีเวทียา 80 มก. วันละ 3 ครั้ง

ในการศึกษาหนึ่งให้รีเวทียาเป็นยาเสริมการรักษาของ epoprostenol ซึ่งให้ทางหลอดเลือดดำโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูง ผู้ป่วยทั้งหมด 134 ราย ได้รับการรักษาด้วยรีเวทียาที่ขนาดยาในช่วง 20 มก. ถึง 80 มก. วันละ 3 ครั้งร่วมกับ epoprostenol และผู้ป่วยอีก 131 ราย ได้รับยาหลอกร่วมกับ epoprostenol ระยะเวลาการรักษา 16 สัปดาห์ ความถี่โดยรวมของการหยุดใช้ยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยารีเวทียา/epoprostenol เท่ากับ 5.2% เทียบกับ 10.7% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก/epoprostenol กลุ่มตัวอย่าง 242 รายที่เข้าการศึกษาจนสิ้นสุดในระยะแรกและเข้าสู่การศึกษาในระยะยาว โดยเพิ่มขนาดยาเป็น 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ ซึ่งก็คือ 20 มก. วันละ 3 ครั้ง) หลังจากนั้น 3 ปีพบว่า 68% ของผู้ป่วย 133 ราย ยังคงได้รับการรักษาด้วยรีเวทียา 80 มก. วันละ 3 ครั้ง

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) ที่พบใน Revatio combined data set เปรียบเทียบกับยาหลอกคือ ปวดศีรษะ หน้าแดง ท้องอืด อาหารไม่ย่อย ท้องเสีย และปวดแขนขา

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ในการศึกษาหลัก (pivotal study) หรือใน Revatio combined data set ในผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตแดงปอดสูงที่ได้รับรีเวทียา (ขนาดยา 20, 40 หรือ 80 มก. วันละ 3 ครั้ง) ที่มีรายงานเท่ากับหรือมากกว่า 3% และด้วยความถี่สูงกว่า (แตกต่างกันมากกว่า 1%) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่จำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายและหมวดความถี่ CIOMS ที่ระบุไว้ตามความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกจากมากไปหาน้อยในแต่ละหมวดความถี่และระบบอวัยวะของร่างกาย ผู้ป่วยผู้ใหญ่ - ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษารีแควทีโอในการศึกษาหลักและใน Revatio combined data set ในผู้ป่วยความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในการศึกษา 2 การศึกษาแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Revatio (ขนาด 20 มก. 40 มก. หรือ 80 มก. วันละ 3 ครั้ง) มีรายงานเท่ากับหรือมากกว่า 3% และด้วยความถี่สูงกว่า (แตกต่างกันมากกว่า 1%) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก:

| ระบบอวัยวะของร่างกายตาม MedDRA | พบบ่อยมาก ≥ 1/10 | พบบ่อย ≥ 1/100 ถึง <1/10 |
|---|-----------------------|---|
| การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต | | ไข้หวัดใหญ่ |
| ความผิดปกติทางจิต | | นอนไม่หลับ |
| ความผิดปกติทางระบบประสาท | ปวดศีรษะ | |
| ความผิดปกติทางตา | | ความผิดปกติในการมองเห็นภาพ ^a ตามัว |
| ความผิดปกติทางหลอดเลือด | หน้าแดง | |
| ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และอวัยวะคั่นระหว่าง ปอด | | เลือดกำเดาไหล ไอ ^a คัดจมูก |
| ความผิดปกติทางกระเพาะ อาหารและลำไส้ | ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย | |
| ความผิดปกติทางกระดูก กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน | ปวดแขน ขา | ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง |
| ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณ ให้ยา | | ไข้ ^a |

^aความผิดปกติในการมองเห็นภาพ ไอ และไข้ตรงตามเกณฑ์ที่ระบุไว้ในการศึกษาวิจัย A1481140 และถูกนำมารวมไว้ตาม
 วิจารณ์ของแพทย์ แม้ว่าข้อมูลรวมของ A1481140 และ A1481141 นั้น จะไม่ตรงตามเกณฑ์ดังกล่าวก็ตาม
 ในการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินผลของขนาดยา sildenafil ในระดับต่าง ๆ ที่มีต่อการเสียชีวิตในผู้ใหญ่ที่มีภาวะความดัน
 หลอดเลือดแดงปอดสูง กลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำ 5 มก. วันละ 3 ครั้ง (ต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำ 4 เท่า) พบว่ามีจำนวน
 การเสียชีวิต (ทั้งหมดเกี่ยวข้องกับโรคประจำตัว/โรคที่อยู่ภายใต้การศึกษาร่วม) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงและ
 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยา 20 มก. วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาที่แนะนำ) และกลุ่มที่ได้รับ
 ขนาดยา 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ) (ดูหัวข้อ 5.1)

โดยรวมแล้ว ข้อมูลด้านความปลอดภัยสำหรับยา sildenafil ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาที่แนะนำ) และสำหรับขนาดยาที่สูงกว่า นั่นคือ ยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ) สอดคล้องกับข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา sildenafil ที่ได้รับการพิสูจน์แล้วในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับภาวะความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูงในผู้ใหญ่ที่ได้ทำการศึกษาไปก่อนหน้านี้ อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดที่เกิดขึ้น ($\geq 5\%$) ในชุดข้อมูลรวมของ Revatio คือ ปวดศีรษะและวิงเวียน

ประสบการณ์การใช้ยาหลังยาวางจำหน่าย:

จากประสบการณ์การใช้ยาหลังยาวางจำหน่าย พบรายงานปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์เพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม: ภาวะองคชาติแข็งค้าง องคชาติแข็งค้างนานขึ้น (ไม่ทราบความถี่)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

การศึกษาในอาสาสมัครซึ่งได้รับยาจนถึงขนาด 800 มก. ครั้งเดียว ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดขึ้นคล้ายกับเมื่อได้รับยาขนาดต่ำกว่าแต่อัตราการเกิดและความรุนแรงสูงขึ้น

ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาตามอาการโดยวิธีมาตรฐานเมื่อจำเป็น

การล้างไต (renal dialysis) ไม่น่ามีผลเร่งการกำจัด sildenafil เนื่องจาก sildenafil จับกับโปรตีนในพลาสมาสูงมาก และไม่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

sildenafil เป็นตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์แรงและเฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ cGMP specific PDE5 ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ย่อยสลาย cGMP นอกจากนี้จะพบที่ corpus cavernosum ขององคชาติแล้ว ยังพบ PDE5 ในหลอดเลือดปอด ดังนั้น sildenafil จึงเพิ่ม cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดปอด ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ในผู้ป่วยความดันโลหิตเลือดแดงปอดสูง ผลนี้ทำให้หลอดเลือดที่ปอดขยายตัว และมีผลขยายหลอดเลือดในระบบไหลเวียนโลหิตทั่วร่างกายแต่ในระดับที่น้อยกว่า

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงว่า sildenafil มีความเฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ PDE5

sildenafil มีผลต่อเอ็นไซม์ PDE5 มากกว่าเอ็นไซม์ phosphodiesterases ชนิดอื่นๆ (มีฤทธิ์เจาะจงต่อ PDE5 เป็น 10 เท่าของฤทธิ์ต่อ PDE6 (ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการแปลงพลังงานแสง (phototransduction) เป็นพลังงานไฟฟ้าที่จอตา (retina)) และมีฤทธิ์เจาะจงต่อ PDE5 เป็น 80 เท่าของฤทธิ์ต่อ PDE1 และมีฤทธิ์ต่อ PDE5 สูงกว่า 700 เท่าของฤทธิ์ต่อ PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 และ 11 การที่ sildenafil มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเอ็นไซม์ PDE5 มากกว่า PDE3 ประมาณ 4,000 เท่ามีความสำคัญ เพราะเอ็นไซม์ PDE3 เป็น cAMP-specific phosphodiesterase isoform ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

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

หลังให้ยา sildenafil ระยะเวลาในขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง แก่อาสาสมัครชายสุขภาพดี การเปลี่ยนแปลงมากที่สุดโดยเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานของความดันโลหิต systolic ในท่านอนราบ คือลดลง 9 mmHg ส่วนความดันโลหิต diastolic มีค่าลดลง 8.4 mmHg

หลังให้ยา sildenafil ระยะเวลาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง แก่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง การเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ยจากค่าพื้นฐานของความดันโลหิต systolic และ diastolic คือลดลง 9.4 mmHg และ 9.1 mmHg ตามลำดับ

หลังให้ยา sildenafil ระยะเวลาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง แก่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด พบว่าผลต่อความดันโลหิตจะน้อยกว่า (ความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ลดลง 2 mmHg) อาจเนื่องจาก cardiac output ดีขึ้น เนื่องจาก sildenafil มีผลดีต่อแรงต้านของหลอดเลือดในปอด

การรับประทาน sildenafil ครั้งเดียวจนถึง 100 มก. ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) ที่มีความสำคัญทางคลินิก หลังให้ sildenafil ระยะเวลาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ไม่มีรายงานผลต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่สัมพันธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

การศึกษาผลการไหลเวียนโลหิต (hemodynamic study) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) ระดับรุนแรง (มีการตีบมากกว่า 70% ของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ

(coronary artery) อย่างน้อย 1 เส้น) จำนวน 14 ราย เมื่อรับประทาน sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว พบว่าค่าความดันโลหิต systolic และ diastolic เฉลี่ยขณะพักลดลง 7% และ 6% ตามลำดับเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ค่าความดันโลหิต systolic ในปอดเฉลี่ยลดลง 9% พบว่า sildenafil ไม่มีผลต่อ cardiac output และไม่มีผลรบกวนการไหลของโลหิตผ่านหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจเส้นที่ตีบลดลง

การทดสอบความสามารถในการแยกสี (ฟ้า/เขียว) ด้วยวิธี Farnsworth-Munsell 100 hue หลังให้รับประทานยาขนาด 100 มก.แล้ว 60 นาที พบความผิดปกติเล็กน้อยและชั่วคราวในการแยกสี ในอาสาสมัครบางราย ความผิดปกติดังกล่าวจะหายไปเองภายหลังได้รับยาแล้ว 2 ชั่วโมง สันนิษฐานว่ากลไกที่ทำให้ความสามารถในการแยกสีเปลี่ยนไปสัมพันธ์กับการที่ sildenafil ไปยับยั้ง PDE6 ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการแปลงพลังงานเป็นไฟฟ้าที่บริเวณจอตา sildenafil ไม่มีผลต่อค่าที่ได้จากการวัดสายตา (visual acuity) ความไวในการรับรู้ความแตกต่างของความเข้มของภาพ (contrast sensitivity) คลื่นไฟฟ้าบริเวณจอตา (electroretinograms) ความดันภายในลูกตา (intraocular pressure) หรือการวัดรูม่านตา (pupillometry) ในการศึกษาขนาดเล็กโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในผู้ป่วย 9 รายที่มีหลักฐานว่าเป็น age-related macular degeneration ในระยะแรก ผู้ป่วยได้รับ sildenafil (ขนาด 100 มก.ครั้งเดียว) ไม่ได้แสดงผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อทำ visual tests (visual acuity, Amsler grid, color discrimination, simulated traffic light, Humphrey perimeter and photostress)

ประสิทธิภาพในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

การศึกษาแบบสุ่มปิดฉากสองทางโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย 278 รายที่เป็นโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดปฐมภูมิ ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีสาเหตุจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (CTD) และความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงหลังจากการผ่าตัดแก้ไขหัวใจพิการแต่กำเนิด ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาในหนึ่งจากสี่แบบคือยาหลอก หรือ sildenafil 20 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ sildenafil 40 มก.วันละ 3 ครั้งหรือ sildenafil 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ผู้ป่วย 277 รายใน 278 รายที่ได้รับการสุ่มได้รับยาวิจัยอย่างน้อย 1 ครั้ง ประชากรในการศึกษาประกอบด้วยเพศชาย 68 ราย (25%) และหญิง 209 ราย (75%) อายุเฉลี่ย 49 ปี (ช่วง 18-81 ปี) และค่าพื้นฐานของการทดสอบการเดิน 6 นาทีมีระยะทาง (6MWD) อยู่ระหว่าง 100 และ 450 เมตร (เฉลี่ย 344 เมตร) ผู้ป่วย 175 ราย (63%) ที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงชนิดปฐมภูมิ 84 ราย (30%) เป็นความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงที่มีสาเหตุจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (CTD) และ 18 ราย (17%) เป็นความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงหลังจากผ่าตัดแก้ไขหัวใจพิการแต่กำเนิด ที่ baseline ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ใน WHO Functional class II (107 ราย,

39%) หรือ III (160 ราย, 58%) ผู้ป่วยจำนวนน้อยเป็น class I (1 ราย 0.4%) หรือ IV (9 ราย 3%) ผู้ป่วยที่มี ejection fraction ของหัวใจห้องล่างซ้าย น้อยกว่า 45% หรือ shortening fraction หัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่า 0.2 จะไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา

sildenafil (หรือยาหลอก) จะถูกเพิ่มเข้าไปในการรักษาในพื้นที่ในทุกกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งอาจรวมถึงการได้รับยาร่วมกันของยาต้านการแข็งตัวของเลือด digoxin, calcium channel blockers, ยาขับปัสสาวะ และ/หรือออกซิเจน แต่ไม่อนุญาตให้ใช้ prostacyclin, prostacyclin analogues และ endothelin receptor antagonists รวมทั้ง arginine เสริม ผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการใช้ bosentan ในการรักษาก่อนหน้านี้จะไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา

ผลลัพธ์หลักสุดท้ายของประสิทธิผล (primary efficacy endpoint) คือการเปลี่ยนแปลงค่าพื้นฐานของระยะทางในการเดิน 6 นาที (6MWD) ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าระยะทางในการเดิน 6 นาที (6MWD) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับ sildenafil เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก เมื่อนำค่าที่ได้ในกลุ่มยาหลอกมาหักออกจากค่าที่ได้ในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil จะได้ระยะทางในการเดินเพิ่มขึ้น 45 เมตร ($p < 0.0001$), 46 เมตร ($p < 0.0001$) และ 50 เมตร ($p < 0.0001$) สำหรับ sildenafil ขนาด 20 มก. 40 มก. และ 80 มก.ตามลำดับ ผลนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ sildenafil ขนาดต่างๆ

ระยะทางในการเดินที่เพิ่มขึ้นนี้จะปรากฏหลังการรักษา 4 สัปดาห์ และผลนี้จะคงอยู่ ณ สัปดาห์ที่ 8 และ 12 ผลการรักษาเฉลี่ยแสดงความสม่ำเสมอของการเพิ่มขึ้นของระยะทางในการเดิน 6 นาที(6MWD) ในทุกกลุ่มของ sildenafil เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก และในทุกกลุ่มประชากรย่อยที่ได้รับการกำหนดไว้ก่อนแล้วโดยแยกตามคุณสมบัติของประชากรศึกษา (demographics) พื้นที่ทางภูมิศาสตร์ ลักษณะของโรค (ผลบางอย่างจะคล้ายกันเมื่อดูตาม WHO functional class groups กับสาเหตุของโรค) และค่าตัวบ่งชี้พื้นฐาน (การทดสอบการเดิน และระบบไหลเวียนโลหิต)

เมื่อทำการวิเคราะห์โดยใช้ WHO Functional Class พบว่ากลุ่มที่ได้รับ sildenafil 20 มก. มีระยะทางในการเดิน 6 นาที (6MWD) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ class II และ class III เมื่อขจัดผลที่ได้จากยาหลอกจะได้ระยะทางในการเดินเพิ่มขึ้นเป็น 49 เมตร ($p = 0.0007$) และ 45 เมตร ($p = 0.0031$) ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้รับ sildenafil ทุกขนาดมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงปอด (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ

ยาหลอกโดยมีผลการรักษาหลัง placebo-corrected เท่ากับ -2.7 mmHg ($p = 0.04$), -3.0 mmHg ($p = 0.01$) และ -5.1 mmHg ($p < 0.0001$) สำหรับ sildenafil 20 มก., 40 มก. และ 80 มก. ตามลำดับ แรงต้านทานของหลอดเลือดปอด (pulmonary vascular resistance, PVR), ความดันของหัวใจห้องบนขวา (right atrial pressure, RAP) และ cardiac output ดีขึ้นเช่นกัน มีการเปลี่ยนแปลงน้อยมากของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตของร่างกาย แรงต้านทานของหลอดเลือดปอดที่ลดลงเป็นสัดส่วนที่มากกว่าการลดแรงต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (systemic vascular resistance, SVR) อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่มีอาการทรุดลงทางคลินิก (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง) แสดงให้เห็นว่ามีแนวโน้มที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ sildenafil ในการรักษา เพอร์เซนต์ผู้ป่วยที่สูงกว่าในแต่ละกลุ่มที่ได้รับ sildenafil (28%, 36% และ 42% ของอาสาสมัครที่ได้รับ sildenafil ขนาด 20 มก. 40 มก. และ 80 มก. ตามลำดับ) เมื่อเทียบกับยาหลอก (7%) แสดงให้เห็นการดีขึ้นอย่างน้อยหนึ่งระดับของ WHO functional class หลังระยะเวลาถึง 12 สัปดาห์ และพบการพัฒนาของตัวบ่งชี้ทางคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเฉพาะในเรื่องความสามารถในการทำงาน (physical functioning domains) และมีแนวโน้มที่ดีเมื่อประเมินด้วย Borg dyspnea score ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย sildenafil เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก เพอร์เซนต์อาสาสมัครที่มีการเพิ่มกลุ่มยาในการรักษายื่นพื้นเข้าไปในกลุ่มยาหลอกสูงกว่า (20%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาในการรักษา (13% สำหรับ sildenafil 20 มก. 16% สำหรับ sildenafil 40 มก. และ 10% สำหรับ sildenafil 80 มก.)

ข้อมูลการรอดชีวิตในระยะยาว

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาหลัก (pivotal study) จะเข้าร่วมการศึกษาในระยะยาว (a long term open label extension study) ผู้ป่วยทั้งหมด 207 รายที่ได้รับการรักษาด้วยรีเวทิวโอในการศึกษาหลัก (pivotal study) และได้รับการประเมินสถานะการรอดชีวิตในระยะยาวอย่างน้อย 3 ปี ในประชากรจำนวนนี้ เมื่อคาดการณ์โดย Kaplan-Meier พบว่ามีเปอร์เซ็นต์การรอดชีวิตใน 1, 2, และ 3 ปี เป็น 96%, 91% และ 82% ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลการรอดชีวิตเดิมของผู้ป่วยตาม WHO Functional Class II ใน 1, 2, และ 3 ปี คือ 99%, 91% และ 84% ตามลำดับ และสำหรับผู้ป่วยตาม WHO Functional Class III คือ 94%, 90% และ 81% ตามลำดับ

ประสิทธิภาพในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด (เมื่อใช้ร่วมกับ epoprostenol)

การศึกษาแบบสุ่มปิดฉากสองทางโดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย 267 ราย ที่เป็น ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงคงที่จากการรักษาด้วย epoprostenol ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วย ความดันหลอดเลือดแดงปอดสูงซึ่งประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

แบบประจําภูมิและผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูงที่มีสาเหตุจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ sildenafil (ปรับขนาดยาเหมือนกันคือเริ่มจาก 20 มก. เป็น 40 มก. และ เป็น 80 มก. วันละ 3 ครั้ง) เมื่อใช้ร่วมกับ epoprostenol ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ผลลัพธ์หลักสุดท้ายของประสิทธิภาพคือการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานของระยะทางในการเดิน 6 นาที(6MWD) ณ สัปดาห์ที่ 16 ประโยชน์ที่ได้จาก sildenafil ต่อระยะทางในการเดิน 6 นาที (6MWD) มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าพื้นฐาน ณ สัปดาห์ที่ 16 ในกลุ่ม sildenafil เท่ากับ 30.1 เมตรเทียบกับ 4.1 เมตร ในกลุ่มยาหลอก ซึ่งให้ความแตกต่างของการรักษาที่มีการปรับแล้วเป็น 26.0 เมตร (95% CI : 10.8, 41.2) ($p = 0.0009$) ผู้ป่วยกลุ่ม sildenafil มีค่าความดันโลหิตเฉลี่ยในหลอดเลือดแดงปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ค่าเฉลี่ยผลการรักษาหลัง placebo-corrected แสดงผลที่ดีกว่าในกลุ่ม sildenafil เท่ากับ -3.9 mmHg (95% CI: - 5.7, -2.1) ($p = 0.00003$)

การชะลอเวลาที่จะเกิดการทรุดลงทางคลินิก (Delay in Clinical Worsening)

การรักษาด้วย sildenafil ในผู้ป่วยความดันโลหิตแดงปอดสูง จะมีระยะเวลาจนกว่าจะเกิดอาการทางคลินิกที่ทรุดลงนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก ($p = 0.0074$) เมื่อคาดการณ์ด้วย Kaplan-Meier (K-M) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีประสบการณ์การเกิดอาการทางคลินิกที่ทรุดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ sildenafil 3 เท่า (ดูตาราง 2) ระยะเวลาจนกว่าจะเกิดอาการทางคลินิกที่ทรุดลงวัดจากเวลาที่พบสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงครั้งแรก (การเสียชีวิต ปลุกถ่ายปอด การเริ่มใช้ bosentan ในการรักษา การเปลี่ยนขนาดยา epoprostenol เนื่องจากอาการทางคลินิกทรุดลง) กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบอาการทางคลินิกที่ทรุดลง (17.6%) 23 ราย เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ sildenafil พบ 8 ราย (6.0%)

ตาราง 2: การเกิดสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง

| | กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (N = 131) | กลุ่มที่ได้รับรีแวกทีโอ (N = 134) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| จำนวนกลุ่มอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง n (%) | 23 (17.6) | 8 (6.0) |
| สัดส่วนที่พบสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง (คาดการณ์ด้วยK-M) ช่วงความมั่นใจ 95% | 0.187 (0.12-0.26) | 0.062 (0.02-0.10) |

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็น PAH (เมื่อใช้ร่วมกับ bosentan)

มีการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูล 2 ทาง และมียาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม ซึ่งมีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น PAH จำนวน 103 คน และได้รับการรักษาด้วย bosentan อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วย PAH ที่เข้าร่วมการศึกษาจะรวมทั้งผู้ที่ เป็น PAH ชนิดปฐมภูมิ และ PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ sildenafil (20 มก. วันละ 3 ครั้ง) ร่วมกับ bosentan (62.5-125 มก. วันละ 2 ครั้ง) primary efficacy endpoint คือ การเปลี่ยนแปลงของระยะทางในการเดิน 6 นาที (6MWD) ณ สัปดาห์ที่ 12 เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น จากผลศึกษาบ่งชี้ว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ 6MWD จากค่าเริ่มต้นระหว่างกลุ่มที่ได้รับ sildenafil 20 มก. และกลุ่มยาหลอก (13.62 ม. และ 14.08 ม. ตามลำดับ)

พบความแตกต่างของ 6MWD ระหว่างผู้ป่วยที่เป็น PAH ชนิดปฐมภูมิ กับ PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น PAH ชนิดปฐมภูมิ (จำนวน 67 คน) มีการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้นเท่ากับ 26.39 ม. และ 11.84 ม. ในกลุ่ม sildenafil และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น PAH ที่สัมพันธ์กับ CTD (จำนวน 36 คน) การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้นเท่ากับ -18.32 ม. และ 17.50 ม. ในกลุ่ม sildenafil และกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ

โดยรวมแล้ว เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปเหมือนกันระหว่างกลุ่มการรักษา 2 กลุ่ม (sildenafil เมื่อให้ร่วมกับ bosentan เทียบกับการให้ bosentan เดี่ยวๆ) และสอดคล้องกับรูปแบบความปลอดภัย (safety profile) ของ sildenafil ที่เป็นที่ยอมรับกันอยู่แล้วเมื่อใช้ในการรักษาแบบยาเดี่ยว (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา, 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา, 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ผลต่อการเสียชีวิตในผู้ใหญ่ที่เป็น PAH

ได้มีการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินผลของขนาดยา sildenafil ระดับต่าง ๆ ที่มีต่อการเสียชีวิตในผู้ใหญ่ที่เป็น PAH หลังจากที่พบความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา sildenafil ในขนาดสูงวันละ 3 ครั้ง โดยอิงจากน้ำหนักตัว เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาในขนาดที่ต่ำกว่าในส่วนขยายระยะยาวของการศึกษาวิจัยทางคลินิกในเด็ก

การศึกษาวินิจฉัยเป็นการศึกษาวินิจฉัยแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน ในกลุ่มคู่ขนานในผู้ใหญ่ที่เป็น PAH จำนวน 385 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 1:1:1 เพื่อเข้ากลุ่มการรักษากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งจาก 3 กลุ่ม (5 มก. วันละ 3 ครั้ง (ต่ำกว่าขนาดยาที่แนะนำ 4 เท่า) 20 มก. วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาที่แนะนำ) และ 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ) โดยรวมแล้ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาสำหรับ PAH มาก่อน (83.4%) สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไม่ทราบสมมติฐานของ PAH (71.7%) ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน

ขององค์การอนามัยโลก (WHO Functional Class) ที่พบมากที่สุดคือ ระดับ 3 (57.7% ของผู้ป่วย) กลุ่มการรักษาทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนที่สมดุลกันเป็นอย่างดีในแง่ของคุณลักษณะด้านประชากรที่ระดับพื้นฐานในการแบ่งชั้นตามประวัติการรักษา PAH และสมมติฐานของ PAH รวมถึงการจัดประเภทตาม WHO Functional Class

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาวิจัยคือ เพื่อทดสอบความไม่ด้อยกว่าของยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 5 มก. วันละ 3 ครั้ง ในแง่ของการเสียชีวิต อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ไม่ได้เลวร้ายไปกว่าอัตราการเสียชีวิตสองเท่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง จุดยุติหลักด้านประสิทธิผลคือ เวลาจนถึงการเสียชีวิต

จุดยุติรองด้านประสิทธิผลที่สำคัญคือ เวลาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ครั้งแรก (สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง) ตามวัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัยนี้ คำว่า สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง หมายถึง จุดยุติหลักโดยรวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสำหรับ PAH ที่ทรุดลง หรือการลุกลามของโรค จุดยุติรองเพิ่มเติมคือ 6MWD ณ เดือนที่ 6 และ 12

การรอดชีพโดยรวม:

ณ เวลาการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาวิจัยตามที่วางแผนไว้ (การเสียชีวิต 50%) พบว่าวัตถุประสงค์หลักด้านประสิทธิผลของโครงการวิจัยนี้เป็นไปตามที่กำหนด ดังนั้น การศึกษาวิจัยจึงยุติลง เมื่อพิจารณาจากจุดยุติหลักด้านประสิทธิผล (การเสียชีวิต) ความไม่ด้อยกว่าของกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นไปตามที่กำหนด โดยใช้ระดับนัยสำคัญแบบ 2 ด้านที่ 0.003 สำหรับการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษาวิจัย การเปรียบเทียบหลักของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง กับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง ได้ค่า HR (99.7% CI)=0.51 (0.22, 1.21) (ดูตารางที่ 4) กล่าวคือ เป็นไปตามเกณฑ์ความไม่ด้อยกว่า

อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาดสูง 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ไม่ได้เลวร้ายไปกว่าอัตราการเสียชีวิตสองเท่าของการให้ยาขนาดต่ำ 5 มก. วันละ 3 ครั้งในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็น PAH

ตารางที่ 4. อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายสำหรับการรอดชีพโดยรวม ที่ได้รับการประเมินในแบบจำลองสัดส่วนความเสี่ยงอันตราย – ประชากรสำหรับการวิเคราะห์ตามเจตจำนงในการรักษา

| | Sildenafil 5 มก. N=129 | Sildenafil 20 มก. N=128 | Sildenafil 80 มก. N=128 |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Patient-years ของการติดตามผล | 329.8 | 340.5 | 356.7 |
| จำนวนการเสียชีวิต (%) | 34 (26.4) | 25 (19.5) | 19 (14.8) |
| การเสียชีวิตขณะได้รับการรักษา ^a (%) | 22 (17.1) | 13 (10.2) | 15 (11.7) |
| การเสียชีวิตหลังหยุดการรักษา (%) | 12 (9.3) | 12 (9.4) | 4 (3.1) |

ตารางที่ 4. อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายสำหรับการรอดชีพโดยรวม ที่ได้รับการประเมินในแบบจำลองสัดส่วนความเสี่ยงอันตราย – ประชากรสำหรับการวิเคราะห์ตามเจตจำนงในการรักษา

| | Sildenafil 5 มก. N=129 | Sildenafil 20 มก. N=128 | Sildenafil 80 มก. N=128 |
|---|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเทียบกับ sildenafil 5 มก. | | | |
| ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย ^b | | 0.68 | 0.51 |
| 99.7% CI | | 0.31, 1.49 | 0.22, 1.21 |
| อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเทียบกับ sildenafil 20 มก. | | | |
| ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย ^b | | | 0.74 |
| 99.7% CI | | | 0.30, 1.84 |

^a การเสียชีวิตขณะได้รับการรักษา: การเสียชีวิตใด ๆ ภายใน 7 วันหลังจากที่ได้รับยาครั้งสุดท้ายจะถือว่าเป็น "ขณะได้รับการรักษา" ดังนั้น อาจรวมถึงการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นหลังจากยุติการรักษาของนักศึกษาวิจัย

^b ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายจากแบบจำลองสัดส่วนความเสี่ยงอันตราย ที่แบ่งชั้นตามการรักษา PAH ที่ได้รับก่อนหน้า และสมมติฐานของ PAH

สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง:

เวลาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงครั้งแรกในการเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง กับ กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง จนได้ค่า HR (99.7% CI) = 0.44 (0.22, 0.89) (ดูตารางที่ 5) ค่า p สำหรับการทดสอบความเหนือกว่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง ในแง่ของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงคือ $p < 0.001$ (ดูตารางที่ 5) ซึ่งเป็นหลักฐาน (เมื่อเทียบกับระดับนัยสำคัญที่ 0.003) ของความเหนือกว่าของกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง ในแง่ของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง

ตารางที่ 5. อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายสำหรับเวลาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงครั้งแรก – ประชากรสำหรับการวิเคราะห์ตามเจตจำนงในการรักษา

| | Sildenafil 5 มก. N=129 | Sildenafil 20 มก. N=128 | Sildenafil 80 มก. N=128 |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Patient-years ของการติดตามผล | 249.6 | 276.4 | 306.5 |
| จำนวนของผู้ป่วยที่มีสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง | 52 | 36 | 28 |
| เหตุการณ์สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงครั้งแรก ^a n (%) | | | |

ตารางที่ 5. อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายสำหรับเวลาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลงครั้งแรก – ประชากรสำหรับการวิเคราะห์ตามเจตจำนงในการรักษา

| | Sildenafil 5 มก. | Sildenafil 20 มก. | Sildenafil 80 มก. |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | N=129 | N=128 | N=128 |
| การลุกลามของโรค ^a | 8 (6.2) | 2 (1.6) | 6 (4.7) |
| การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก PAH ^c | 28 (21.7) | 23 (18.0) | 11 (8.6) |
| การเสียชีวิต ^d | 16 (12.4) | 11 (8.6) | 11 (8.6) |
| อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเทียบกับ sildenafil 5 มก. | | | |
| ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย ^e | | 0.63 | 0.44 |
| 99.7% CI | | 0.33, 1.21 | 0.22, 0.89 |
| ค่า p | | 0.035 | <0.001 |
| อัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายเมื่อเทียบกับ sildenafil 20 มก. | | | |
| ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย ^e | | | 0.72 |
| 99.7% CI | | | 0.34, 1.52 |
| ค่า p | | | 0.195 |

ตัวย่อ: 6MWD = ระยะทางในการเดิน 6 นาที; CI = ช่วงความเชื่อมั่น; PAH = ภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง

a. เหตุการณ์สภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง หมายถึง การทดสอบ 6MWD ที่ได้ระยะในการเดินลดลงจากระดับพื้นฐานอย่างน้อย 15% และความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันที่แยกลงจากระดับพื้นฐาน ซึ่งทั้งสองอย่างนี้ได้รับการยืนยันด้วยการทดสอบ/การประเมินครั้งที่สองภายใน 2 สัปดาห์

b. จำนวนผู้ป่วยที่มีการลุกลามของโรคเป็นเหตุการณ์แรกของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง

c. จำนวนของการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลแบบที่ไม่ใช่ทางเลือกสำหรับภาวะ PAH ที่ทรุดลง ซึ่งเป็นเหตุการณ์แรกของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง

d. จำนวนการเสียชีวิตที่เป็นเหตุการณ์แรกของสภาวะทางคลินิกที่ทรุดลง

e. ค่าประมาณอัตราส่วนความเสี่ยงอันตรายจากแบบจำลองสัดส่วนความเสี่ยงอันตราย ที่แบ่งชั้นตามการรักษา PAH ที่ได้รับก่อนหน้า และสมมติฐานของ PAH ค่า P จากการทดสอบ Wald

6MWD ณ เดือนที่ 6 และ 12:

ที่ระดับพื้นฐาน ค่ามัธยฐานของ 6MWD ของประชากรสำหรับการวิเคราะห์ตามเจตจำนงในการรักษาคือ 342.0 เมตร 331.8 เมตร และ 352.0 เมตรในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง กลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ตามลำดับ ณ เดือนที่ 6 มีการเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานจากระดับพื้นฐานสูงสุดในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ซึ่งเปลี่ยนแปลงไป 27.8 เมตร เปรียบเทียบกับ 17.5 เมตร และ 19.3 เมตร ในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง ตามลำดับ พบการเปลี่ยนแปลงแบบเดียวกัน ณ เดือนที่ 12 การเปลี่ยนแปลงของค่ามัธยฐานจากระดับพื้นฐานสำหรับกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง อยู่ที่ 33.0 เมตร เปรียบเทียบกับ 17.0 เมตรในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 5 มก. วันละ 3 ครั้ง และ 30.5 เมตรในกลุ่มที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง

โดยรวมแล้ว ข้อมูลด้านความปลอดภัยสำหรับยา sildenafil ขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง (ขนาดยาที่แนะนำ) และสำหรับขนาดยาที่สูงกว่า นั่นคือ ยา sildenafil ขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้ง (4 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ) สอดคล้องกับข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา sildenafil ที่ได้รับการพิสูจน์แล้วในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ PAH ในผู้ใหญ่ที่ได้ทำการศึกษาไปก่อนหน้านี้ อย่างไรก็ตาม ในขนาดยาที่สูงกว่า อาการไม่พึงประสงค์มีความรุนแรงกว่า และได้รับรายงานบ่อยครั้งกว่า

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

sildenafil ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังรับประทาน ได้รับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาภายใน 30-120 นาที (ค่ามัธยฐาน 60 นาที) หลังรับประทานยาขณะท้องว่าง มีค่าเฉลี่ยชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) 41% (ช่วง 25%-63%) ปริมาณยาในพลาสมา (AUC) และความเข้มข้นสูงสุดของยา (C_{max}) ในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยารับประทานระหว่าง 20-40 มก. พบว่าเมื่อรับประทานขนาด 80 มก. วันละ 3 ครั้งระดับยาในพลาสมาจะสูงกว่าสัดส่วนการเพิ่มขึ้นตามขนาดยา

เมื่อรับประทานยา sildenafil พร้อมอาหาร อัตราการดูดซึมจะลดลงเมื่ออาหารมีไขมันสูง เวลาที่จะถึงระดับสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) จะนานขึ้นโดยเฉลี่ย 60 นาที และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาจะลดลงเฉลี่ย 29% อย่างไรก็ตามไม่มีผลกระทบต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC ลดลง 11%)

การกระจายตัว

ค่าเฉลี่ย volume of distribution (V_{ss}) ที่ภาวะระดับยาคงที่ของ sildenafil เท่ากับ 105 ลิตร แสดงว่ายามีการกระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อ หลังรับประทานขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้งค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของ sildenafil ในพลาสมาที่ระดับยาคงที่ 113 นาโนกรัม/มล. sildenafil และเมตาบอไลต์สำคัญที่อยู่ในกระแสโลหิตคือ N-desmethyl metabolite จะจับกับ พลาสมาโปรตีนประมาณ 96% การจับกับพลาสมาโปรตีนไม่ขึ้นกับความเข้มข้นทั้งหมดของยาในพลาสมา

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

เมตาบอไลซึม

sildenafil จะถูกกำจัดโดยเอนไซม์ของเซลล์ตับ (microsomal isoenzyme) CYP3A4 (เป็นส่วนใหญ่) และ CYP2C9 (เป็นส่วนน้อย) เมตาบอไลต์ส่วนใหญ่ที่อยู่ในกระแสโลหิตเกิดจาก N-demethylation ของ sildenafil เมตาบอไลต์นี้มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ 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. อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอดอัตราส่วน UK-103,320 ต่อ sildenafil จะสูงกว่า ความเข้มข้นในพลาสมาของ N-desmethyl metabolite อยู่ที่ประมาณ 72% ของความเข้มข้นของ sildenafil จากการรับประทานขนาด 20 มก. วันละ 3 ครั้ง (ทำให้มีส่วนต่อผลทางเภสัชวิทยาของ sildenafil 36%) ไม่ทราบผลที่ตามมาต่อประสิทธิภาพ

การกำจัดยาออกจากร่างกาย

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

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้ป่วยสูงอายุ

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

ผู้ป่วยไตทำงานบกพร่อง

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

ในอาสาสมัครที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที) sildenafil clearance ลดลง มีผลเพิ่มปริมาณยาในเลือด (100%) และเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (88%) เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่มีอายุพอ ๆ กันแต่ไม่มีปัญหาไตบกพร่อง

นอกจากนี้ปริมาณ N-desmethyl metabolite ในพลาสมาและ ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ในอาสาสมัครที่ไตบกพร่องอย่างรุนแรงสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญถึง 200% และ 79% ตามลำดับเมื่อเทียบกับในอาสาสมัครที่ไตทำงานปกติ

ผู้ป่วยตับบกพร่อง

ในอาสาสมัครที่มีตับแข็งเล็กน้อยถึงปานกลาง (hepatic cirrhosis Child-Pugh A and B) ค่า sildenafil clearance ลดลง ทำให้เพิ่มปริมาณยาในพลาสมา (85%) และความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา(47%) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่มีอายุเท่ากันแต่ไม่มีตับบกพร่อง ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh class C)

เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร

อายุ เพศ เชื้อชาติ การทำงานของตับและไตเป็นปัจจัยที่นำมาใช้ในการจัดทำรูปแบบเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรเพื่อนำไปใช้ประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ข้อมูลที่มีสำหรับการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ ประกอบด้วยข้อมูลประชากรศึกษา (demographic data) ที่มีขอบเขตกว้าง และตัวบ่งชี้ (parameters) ทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับและไต

ไม่มีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับข้อมูลประชากรศึกษา การทำงานของตับและไตมีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ sildenafil ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด พบว่าความเข้มข้นที่ระดับยาคงที่เฉลี่ย (ขนาดยาในช่วงศึกษา 20 ถึง 80 มก. วันละ 3 ครั้ง) สูงกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี 20%-50% และความเข้มข้นของยาที่ระดับต่ำสุดมีค่าเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับในอาสาสมัครสุขภาพดี การพบทั้งสองประการนี้ทำให้ทราบว่าในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอด จะมีการขจัด sildenafil ออกได้ต่ำกว่าและ/หรือชีวประสิทธิผลของยา เมื่อให้โดยการรับประทานมีสูงกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลก่อนการศึกษาทางคลินิกเผยให้เห็นว่าไม่พบอันตรายเป็นพิเศษสำหรับมนุษย์ โดยดูจาก conventional study ด้านเภสัชวิทยาความปลอดภัย (Safety Pharmacology) ความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำ ความเป็นพิษต่อยีน โอกาสก่อให้เกิดมะเร็ง และพิษต่อการสืบพันธุ์

ลูกหนูที่ได้รับยา sildenafil ขนาด 60 มก./กก. ทั้งก่อนและหลังคลอดพบว่า มีการลดลงของจำนวนลูกต่อครอก น้ำหนักตัววันแรกที่คลอด และการรอดชีวิตในวันที่ 4 หลังคลอด ซึ่งเป็นขนาดยาประมาณ 50 เท่าของขนาดยาที่มนุษย์ได้รับ คือ 20 มก. วันละ 3 ครั้ง ผลจากการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกนี้ใช้ยาในขนาดค่อนข้างสูงเกินกว่าขนาดยาสูงสุดที่กำหนดให้ใช้ในมนุษย์ จึงมีความสัมพันธ์กับการใช้ยาทางคลินิกน้อย

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อส่วนประกอบในตำรับยา

เม็ดยา : microcrystalline cellulose, calcium hydrogen phosphate (anhydrous), croscarmellose sodium, magnesium stearate

ฟิล์มเคลือบเม็ดยา : hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, glycerol triacetate

6.2 ความไม่เข้ากันกับยาตัวอื่น

ยังไม่มีข้อมูล

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส เก็บไว้ในบรรจุภัณฑ์เพื่อป้องกันความชื้น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

PI Title: Sildenafil

PI rev no.: 7.1

PI Date: December 01, 2023

Country: Thailand

Reference CCDS ver: 13.0; date: April 13, 2022

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ให้ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดแดงปอดเท่านั้น

PI Revision no.: 7.1

PI Date: December 01, 2023

Country: Thailand