

核准日期：2020 年 02 月 05 日

修改日期：2021 年 08 月 25 日；2021 年 12 月 16 日；2021 年 12 月 30 日

## 枸橼酸西地那非片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：枸橼酸西地那非片

英文名称：Sildenafil Citrate Tablets

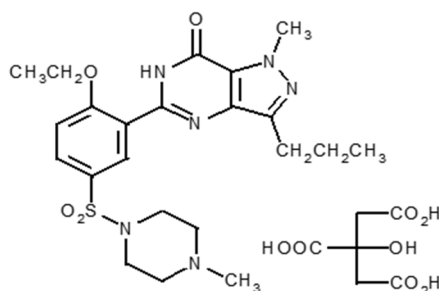
汉语拼音：Juyuansuan Xidinafei Pian

### 【成份】

本品活性成份为枸橼酸西地那非

化学名称：1-{4-乙氧基-3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1 氢-吡唑并[4,3d]嘧啶-5-基)苯磺酰}-4-甲基哌嗪枸橼酸盐

化学结构式：



分子式： $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$

分子量：666.70

### 【性状】

本品为白色或类白色双面凸圆形薄膜衣片，除去包衣后显白色。

### 【适应症】

本品适用于治疗成人肺动脉高压（PAH，WHO 第 1 组），以改善运动能力和延缓临床恶

化。已在依前列醇治疗基础上加用本品的临床研究中证明了临床恶化的延缓效应。

证明有效性的研究主要纳入的患者为 WHO 功能分级 II-III 级的特发性 PAH (71%)、与结缔组织病相关的 PAH (25%)。

### 【规格】

20mg (以  $C_{22}H_{30}N_6O_4S$  计)

### 【用法用量】

只能由对肺动脉高压治疗有经验的医师对患者进行治疗的启动和监测。如果经本品治疗后临床恶化，应当考虑选择其他疗法。

#### 剂量

##### 成人

推荐剂量为 20mg，一日三次 (TID)。对于忘记服药的患者，医师应告知其尽快服药，之后继续按照正常剂量服药。对于漏服的剂量，患者不应通过服用双倍剂量的方式加以补偿。

##### 服用其它药物的患者

通常情况下，只有在进行仔细的获益-风险评估后方可进行剂量调整。当在已接受 CYP3A4 抑制剂 (如红霉素或沙奎那韦) 的患者中同时给药西地那非时，应考虑将剂量下调至 20mg，每日两次。若与更为强效的 CYP3A4 抑制剂 (克拉霉素、泰利霉素和奈法唑酮) 同时使用，建议将剂量下调至 20mg，每日一次。西地那非与最强效的 CYP3A4 抑制剂的同时使用见【禁忌】。当与 CYP3A4 诱导剂同时使用时，可能需要对西地那非进行剂量调整 (见【药物相互作用】)。

##### 特殊人群

##### 老年患者 (≥65 岁)

不需要进行剂量调整。以 6 分钟步行距离测定出的老年患者临床疗效可能会偏低。

##### 肾功能受损患者

包括严重肾功能受损 (肌酐清除率 < 30mL/min) 在内，肾功能受损患者不需要进行初始剂量的调整。只有在治疗不能良好耐受时，在仔细进行获益-风险评估后应当考虑将剂量下调至 20mg，一日两次。

##### 肝功能受损患者

肝功能受损患者 (Child-Pugh 分级 A 级和 B 级) 不需要进行初始剂量的调整。只有在治疗不能良好耐受时，在仔细进行获益-风险评估后应当考虑将剂量下调至 20mg，一日两次。

本品禁用于严重肝功能受损患者（Child-Pugh 分级 C 级）（见【禁忌】）。

### 终止治疗

有限的资料显示本品治疗的突然终止不会引起肺动脉高压反弹恶化。然而为避免在撤药期间发生突然临床恶化的可能性，应当考虑逐步减量。在终止治疗期间建议加强监测。

### 给药方式

本品仅供口服使用。服药间隔约为 6-8 小时，可与食物同服或不与食物同服。

## **【不良反应】**

### 安全性概况总结

在有安慰剂对照的治疗肺动脉高压的关键性III期临床研究中，总共207位患者随机接受本品剂量为20mg、40mg或80mg一日三次（TID）的治疗，而另外70位患者随机接受安慰剂治疗。治疗持续时间为12周。接受剂量为20mg、40mg和80mg每日三次西地那非治疗的患者的总体停药频率分别为2.9%、3.0%和8.5%，接受安慰剂治疗的患者为2.9%。在该关键性III期临床研究接受治疗的277例患者中，有259例进入了一项长期的扩展研究。给药剂量上调至80mg，一日三次（4倍于推荐剂量：20mg/次，一日三次），3年后，183例接受研究治疗的患者中有87%接受本品80mg一日三次（TID）的治疗。

在一项本品作为静脉注射依前列醇治疗肺动脉高压的辅助疗法的安慰剂对照研究中，总共有 134 例患者接受本品（以固定滴定方式，从 20mg 上调至 40mg，再 80mg，一日三次，如可耐受）和依前列醇；131 例患者接受安慰剂和依前列醇治疗。治疗持续时间为 16 周。由于不良反应而导致的整体终止治疗发生率在西地那非/依前列醇组为 5.2%，而安慰剂/依前列醇治疗组为 10.7%。在新的不良反应报告中，眼部充血、视觉模糊、鼻充血、夜间出汗、背痛和口干在西地那非/依前列醇组更常见。与安慰剂/依前列醇治疗组相比，在已知的不良反应报告中，头痛、面部潮红、肢端疼痛和水肿在西地那非/依前列醇治疗组发生率更高。在完成初始研究的受试者中，242 例进入了长期扩展研究。给药剂量上调至 80mg 一日三次，3 年后，133 例接受研究治疗的患者中有 68%在按 80 mg 一日三次（TID）的剂量接受治疗。

在这两项安慰剂对照研究中，不良反应严重程度通常为轻微至中度。与安慰剂相比，本品最常报告的不良反应（≥10%）为头痛、面部潮红、消化不良、腹泻和四肢痛。

### 不良反应列表

下表列出了接受本品治疗的患者中>1%发生率的不良反应。在上述两项安慰剂对照研究中，接受本品治疗的患者不良反应发生的频率更高（>1%的差异）。发生频率分组按照

以下方式定义：十分常见( $\geq 1/10$ )、常见( $\geq 1/100$  至  $< 1/10$ )、偶见( $\geq 1/1000$  至  $< 1/100$ )，未知（从已知数据中无法评估）。来自上市后经验的报告以斜体形式显示。

系统器官分类 (V. 14.0)	不良反应
<b>感染和传染</b>	
常见	蜂窝织炎、流感、支气管炎、鼻窦炎、鼻炎、胃肠炎
<b>血液和淋巴系统疾病</b>	
常见	贫血
<b>代谢和营养疾病</b>	
常见	液体潴留
<b>精神疾病</b>	
常见	失眠、焦虑
<b>神经系统疾病</b>	
十分常见	头痛
常见	偏头痛、震颤、感觉异常、灼伤感、感觉减退
<b>眼部疾病</b>	
常见	视网膜出血、视力缺损、视觉模糊、畏光、色视症、蓝视症、眼刺激、眼部充血
偶见	视觉灵敏度减退、复视、眼睛感觉异常

未知	非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (NAION)*、视网膜血管闭塞*、视 野缺损*
<b>耳和迷路疾病</b>	
常见	眩晕
未知	突发性听力丧失
<b>血管疾病</b>	
十分常见	面部潮红
未知	低血压
<b>呼吸、胸腔、纵隔疾病</b>	
常见	鼻出血、咳嗽、鼻腔充血
<b>消化道疾病</b>	
十分常见	腹泻、消化不良
常见	胃肠炎、胃食管返流疾病、痔疮、腹 胀、口干
<b>皮肤和皮下组织疾病</b>	
常见	脱发、红斑、夜间出汗
未知	皮疹
<b>肌肉骨骼和结缔组织疾病</b>	
十分常见	四肢痛
常见	肌痛、背痛
<b>肾脏和泌尿系统疾病</b>	
偶见	血尿

### 生殖系统和乳房疾病

偶见 阴茎出血、血精症、男性乳腺发育症

未知 阴茎异常勃起、勃起增强

### 一般病变和用药部位状况

常见 发热

\* 这些不良事件/反应由使用西地那非治疗男性勃起功能障碍（MED）的患者报告。

### 【禁忌】

- 1.对药品活性成分和赋形剂过敏者禁用。
- 2.由于硝酸盐类药物具有降压效应，因此禁与一氧化氮供体（如亚硝酸戊酯）或任何形式的硝酸盐合用（不论是规律还是间断用药）。
- 3.5 型磷酸二酯酶抑制剂（包括西地那非）禁与鸟苷酸环化酶刺激剂（如利奥西呱）合用，因为可能导致症状性低血压（见【药物相互作用】）。
- 4.禁与最强效的 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、利托那韦）合用（见【药物相互作用】）。
- 5.存在非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION）引起的单眼视力丧失的患者，无论这一病变与以往使用 5 型磷酸二酯酶抑制剂有无联系，禁忌使用（见【注意事项】）。
- 6.西地那非的安全性未在下列亚组患者中进行过研究，因此禁用于：严重肝损害、近期卒中或心肌梗死史、初始严重低血压（血压低于 90/50mmHg）。

### 【注意事项】

本品尚未在重度肺动脉高压患者（功能分级为 IV 级）中进行过验证。如果临床状况恶化，应当考虑采用重症阶段治疗方案（如依前列醇）（见【用法用量】）。在 WHO 功能分级 I 级的肺动脉高压患者中，尚未确立西地那非的获益-风险平衡。

在特发性肺动脉高压、与结缔组织疾病或先天性心脏病相关的肺动脉高压方面对西地那非进行了研究，不推荐在其他类型的肺动脉高压中使用西地那非。

### 视网膜色素变性

西地那非的安全性尚未在已知遗传性退行性视网膜疾病患者中进行过研究，如视网膜色素变性（此类患者中小部分患有遗传性视网膜磷酸二酯酶疾病），因此不推荐在此类患者中使用。

#### 扩血管效应

当开具本品处方时，医师应当仔细考虑具有特殊状况的患者是否会受到西地那非轻中度扩血管效应的不良影响。

#### 心血管危险因素

根据西地那非用于男性勃起功能障碍患者中的上市后经验，严重的心血管事件，包括心肌梗死、不稳定性心绞痛、心源性猝死、室性心律失常、脑血管出血、短暂性脑缺血发作、高血压和低血压均被报道过与使用西地那非有时间关联。上述患者绝大多数（虽非全部）原已存在心血管危险因素。所报告的事件许多发生于性活动过程中或刚刚结束后；个别发生在服用西地那非后尚未进行性活动时。无法判定这些事件是否直接与这些因素或其他因素相关。

#### 阴茎异常勃起

西地那非在阴茎解剖结构异常的患者中应当慎用（如阴茎偏曲、海绵体纤维化或 Peyronie 氏病），患有易使阴茎持续勃起的疾病的患者也要慎重使用（如镰状细胞贫血、多发性骨髓瘤或白血病）。

西地那非上市后经验中有长时间勃起和阴茎异常勃起的报告。若发生持续时间长于 4 小时的勃起，患者应立即寻求医疗帮助。若阴茎异常勃起未得到及时治疗，可能导致阴茎组织损伤和永久丧失性能力（见【不良反应】）。

#### 镰状细胞性贫血患者的血管阻塞性危象

西地那非不应用于患有继发于镰状细胞性贫血的肺动脉高压患者。在一项临床研究中，接受本品的患者与接受安慰剂的患者相比，有更多报告需要住院的血管阻塞性危象事件，导致永久终止该项研究。

#### 视觉事件

应用西地那非和其它 5 型磷酸二酯酶抑制剂后，已有视力缺陷病例的自发报告。在一项应用西地那非与其它 5 型磷酸二酯酶抑制剂的观察性研究中，曾有非动脉炎性前部缺血性视神经病变（罕见病例）的自发性报告（见【不良反应】）。患者如果突然发生视觉缺陷时，应当考虑立即停止治疗并采取替代治疗（见【禁忌】）。

#### $\alpha$ 受体阻滞剂

对使用  $\alpha$  受体阻滞剂的患者，应建议慎用西地那非。因为两药合用可能在易感患者中导致症状性低血压(见【药物相互作用】)。为了使发生体位性低血压的风险降至最低，在启用西地那非治疗之前，服用  $\alpha$  受体阻滞剂的患者其血流动力学应当保持稳定。医师应当建议患者了解发生体位性低血压症状时所采取的注意事项。

#### 出血性疾病

对人类血小板的研究表明西地那非会在体外增强硝普钠的抗凝聚效应。对患有出血性疾病或活动性消化性溃疡的患者，没有服用西地那非的安全性信息。因此只有仔细评估获益-风险后，方可对此类患者使用西地那非。

#### 维生素 K 拮抗剂

对患有肺动脉高压并已使用维生素 K 拮抗剂的患者，启用西地那非可能会增加出血的风险，特别是对继发于结缔组织疾病的肺动脉高压患者。

#### 静脉阻塞性疾病

没有关于肺静脉阻塞性疾病相关肺动脉高压患者中西地那非的数据。然而当血管扩张剂（主要是前列环素）在此类患者中使用，有报道发生过威胁生命的肺水肿的病例。因此，当西地那非在肺动脉高压患者中使用，一旦有肺水肿征象发生，应当考虑相关的静脉阻塞性疾病的可能性。

#### 辅料信息

片剂薄膜包衣中存在单乳糖。因此具遗传性半乳糖不耐受、总乳糖酶缺失症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的患者应避免服用本品。

每片本品含有少于 1 mmol 钠（23 mg）。

#### 西地那非与波生坦合用

西地那非在已接受波生坦治疗的患者中的疗效尚未完全证实（见【禁忌】和【药理毒理】）。

#### 与其他 5 型磷酸二酯酶抑制剂合用

尚未在肺动脉高压患者中研究西地那非与其他 5 型磷酸二酯酶抑制剂产品（包括万艾可）合用的安全性和疗效，不推荐将二者合用（见【药物相互作用】）。

#### 对驾驶和操作机器能力的影响

本品对驾车和操作机器的能力有中度影响。

由于西地那非临床试验中有报道头晕和视觉改变，因此患者在驾车或使用机器前，应注意本品对他们可能产生的影响。



## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

### 具有生育能力的女性

由于缺乏关于本品对妊娠女性影响的数据，因此不推荐将本品用于具有生育潜力的女性，除非同时采取适当的避孕措施。

### 妊娠

没有在妊娠妇女中使用西地那非的数据。动物学研究未发现本品直接或间接的对妊娠和胚胎/胎儿发育的损伤。动物学研究中发现对出生后的发育有毒性影响（见【药理毒理】）。

由于缺乏数据，本品不应当用于妊娠妇女，除非极其迫切需要。

### 哺乳

未在哺乳女性中进行充分且良好对照的研究。来自于一例哺乳女性的数据显示，西地那非及其活性代谢物 N-去甲基西地那非分泌至乳汁中的水平非常低。尚没有关于母乳喂养的婴儿中的不良事件的临床数据，但摄入的乳汁量预计不会导致任何不良影响。处方者应谨慎评估母亲对于西地那非的临床需求以及可能对母乳喂养的婴儿产生的任何不良影响。

### 生育力

基于生育力的传统研究，非临床数据显示对人体没有特定危害。

## 【儿童用药】

本品不用于儿童。

## 【老年用药】

不需要进行剂量调整。以 6 分钟步行距离测定出的老年患者临床疗效可能会偏低。

## 【药物相互作用】

### **其它药物对西地那非的影响：**

#### 体外研究

西地那非的代谢主要由细胞色素 P450（CYP）3A4（主要途径）和 2C9（次要途径）介导。因此，此类同工酶的抑制剂可以降低西地那非的清除，而此类同工酶的诱导剂会加快西地那非的清除。关于剂量建议，见【用法用量】和【禁忌】。

#### 体内研究

已对口服西地那非与依前列醇静脉给药合用进行评估（见【不良反应】和【药理毒理】）。

尚未在对照临床试验中评估西地那非与治疗肺动脉高压的其它药物（例如：安立生坦、伊洛前列素）合用的疗效和安全性。因此，建议在合用时应谨慎。

尚未在肺动脉高压患者中评估西地那非与其他 5 型磷酸二酯酶抑制剂合用时的安全性和疗效。

肺动脉高压临床试验数据的人群药代动力学分析显示，当与 CYP3A4 底物合用，及与 CYP3A4 底物和  $\beta$  受体阻滞剂合用时，西地那非清除率下降和/或口服生物利用度增加。在肺动脉高压患者中，这些是具有统计学意义的影响西地那非药代动力学的因素。服用 CYP3A4 底物的患者和服用 CYP3A4 加  $\beta$  受体阻滞剂的患者，与不服用这类药物的患者相比，对西地那非的暴露量可以分别提高 44% 和 66%。与 20mg 一日三次的暴露量相比，80mg 一日三次可以使得西地那非的暴露量提升五倍。在特别设计的与 CYP3A4 抑制剂药物相互作用的研究中浓度范围包括了观察到的西地那非暴露量的增加（最强效的 CYP3A4 抑制剂如酮康唑、伊曲康唑、利托那韦除外）。

CYP3A4 诱导剂对西地那非在肺动脉高压患者中的药代动力学具有明显的影响。这在体内与 CYP3A4 诱导剂波生坦相互作用的研究中得到了证实。

一项健康志愿者的研究发现，联合应用稳态剂量的西地那非（80mg，一日三次）与波生坦（125mg，一日两次，一种 CYP3A4、CYP2C9 的中等强度诱导剂，也可能是 CYP2C19 的中等强度诱导剂）6 天时，发现西地那非 AUC 降低 63%。一项包括 12 周研究的临床试验中评估了在波生坦稳定剂量（62.5mg-125mg，一日两次）中加入口服西地那非 20mg（一日三次）的疗效和安全性，对该试验中成人肺动脉高压患者的西地那非数据进行的人群药代动力学分析显示，与波生坦合用时，西地那非暴露量下降，与在健康志愿者中观察到的水平相似（见【注意事项】和【药理毒理】）。

对同时服用强效 CYP3A4 诱导剂，如卡巴咪嗪、苯妥英钠、苯巴比妥、圣约翰草（贯叶连翘）和利福平的患者，应当紧密监测西地那非的疗效。

HIV 蛋白酶抑制剂利托那韦（为 P450 的高效抑制剂）达稳态时（500mg，一日两次），单剂服用 100mg 西地那非，会导致西地那非的  $C_{max}$  增加 300%（4 倍），血浆 AUC 增加 1000%（11 倍）。服用 24 小时时，西地那非的血浆水平仍大约在 200ng/ml 左右，而单用西地那非时其血浆水平大约在 5ng/ml 左右。这与利托那韦对许多 P450 底物的显著影响一致。基于这些药代动力学的结果，在肺动脉高压患者中西地那非禁忌与利托那韦合用（见【禁忌】）。

西地那非（100mg 单剂）与 HIV 蛋白酶抑制剂沙奎那维（一种 CYP3A4 抑制剂）稳态下（1200mg，一日三次）合用会导致西地那非  $C_{max}$  增加 140%，AUC 增加 210%。西地那非对沙奎那维的药代动力学没有影响。关于剂量建议，见【用法用量】。

当 100mg 单剂西地那非与红霉素(一种中度的 CYP3A4 抑制剂)在稳态下(500mg 一日两次，使用五天)合用时，西地那非全身暴露量（AUC）增加 182%。关于剂量建议，见【用法用量】。在健康男性志愿者中，未发现阿奇霉素（每日 500mg，使用三日）对西地那非或它的主要循环代谢产物 AUC、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、恒定清除率或随后的半衰期产生影响的证据，不需要剂量调整。西咪替丁（800mg）是一种细胞色素 P450 抑制剂和非特异性 CYP3A4 抑制剂，当与 50mg 西地那非一起用于健康志愿者中，会引起西地那非血浆浓度升高 56%，但不需要剂量调整。

最强效的 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑和伊曲康唑）预计具有类似利托那韦的效应（见【禁忌】）。在 CYP3A4 抑制剂中，克拉霉素、替利霉素和奈法唑酮预计具有在利托那韦和沙奎那维/红霉素之间的效应，推测可导致暴露量增加 7 倍。因此当使用 CYP3A4 抑制剂时，应当进行剂量调整（见【用法用量】）。

对肺动脉高压患者进行的人群药代动力学分析提示，与单用 CYP3A4 底物相比， $\beta$ 受体阻滞剂与 CYP3A4 底物联用可能会导致西地那非暴露量进一步增加。

葡萄柚汁是 CYP3A4 肠道壁代谢的弱抑制剂，可能会造成西地那非血浆水平轻微的增加。不需要剂量调整，但不推荐将西地那非与葡萄柚汁合用。

单剂的抗酸剂（氢氧化镁/氢氧化铝）不影响西地那非的生物利用度。

与口服避孕药（炔雌醇 30  $\mu$ g 和左炔诺孕酮 150  $\mu$ g）合用不影响西地那非的药代动力学。

尼可地尔既是一种钾通道激活剂，也是一种硝酸盐类药物。因有硝酸盐成份，可能与西地那非有严重的相互作用（见【禁忌】）。

#### **西地那非对其他药物的影响：**

##### 体外研究：

西地那非是细胞色素 P450 异构体 1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 的弱抑制剂 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ )。

没有西地那非与非特异性磷酸二酯酶抑制剂如茶碱或双嘧达莫（潘生丁）相互作用的数据。

##### 体内研究：

西地那非（50mg）与甲苯磺丁脲（250mg）或华法林（40mg）一起使用时，未显示有显著的相互作用。后两种药物均被 CYP2C9 代谢。

西地那非对阿托伐他汀的暴露量（AUC 增加 11%）没有显著的影响，提示西地那非对 CYP3A4 没有临床相关的影响。

西地那非（100mg 单剂）和醋酸香豆素之间没有观察到相互作用。

西地那非（50mg）没有增加由乙酰水杨酸（150mg）引发的出血时间延长。

西地那非（50mg）没有增加酒精对健康志愿者（平均最大血液酒精浓度 80mg/dl）的降压效应。

在一项健康志愿者中进行的研究中，西地那非稳态下（80mg，一日三次）导致波生坦 AUC 增加 50%（125mg，一日两次）。对来自于接受波生坦背景治疗（62.5mg-125mg，一日两次）的成人肺性动脉高血压（PAH）患者中进行的研究数据进行人群药代动力学分析显示，与稳态下的西地那非（20mg，一日三次）合用时的波生坦 AUC 相较于与西地那非（80mg，一日三次）合用的健康志愿者的数据有小幅增加（20%（95% CI: 9.8 - 30.8））（见【注意事项】和【药理毒理】）。

在一项特异的相互作用研究中，当西地那非（100mg）与氨氯地平一起在高血压患者中合用时，会使得卧位收缩压进一步降低 8mmHg。相应的卧位舒张压进一步降低 7mmHg。这些进一步的血压降低程度与西地那非单用于健康志愿者发生的幅度类似。

在三项特异的药物与药物相互作用的研究中， $\alpha$ 受体阻滞剂多沙唑嗪（4mg 和 8mg）和西地那非（25mg、50mg 或 100mg）同时用于良性前列腺增生（BPH）患者，这些患者之前已稳定使用多沙唑嗪。这些研究人群中，平均卧位收缩压和舒张压进一步降低分别为 7/7mmHg、9/5mmHg 和 8/4mmHg，平均立位血压分别进一步下降 6/6mmHg、11/4mmHg 和 4/5mmHg。当西地那非和多沙唑嗪同时用于多沙唑嗪治疗已稳定的患者时，有一些频率不高的患者报告经历症状性体位低血压。这些报告包括眩晕和头昏眼花，但没有晕厥。对已服用 $\alpha$ 受体阻滞剂的患者同时服用西地那非可能会在易感个体中导致症状性低血压（见【注意事项】）。

西地那非（100mg 单剂）不影响 HIV 蛋白酶抑制剂沙奎那维的稳态药代动力学，后者是 CYP3A4 的底物/抑制剂。

与已知的对一氧化氮/环磷酸鸟苷（cGMP）通路（见【药理毒理】）的作用一致，西地那非具有加强硝酸盐类降压效应的作用，因此禁忌与一氧化氮供体（如亚硝酸戊酯）或各种形式的硝酸盐类的合用（见【禁忌】）。

利奥西呱：临床前研究显示，当 5 型磷酸二酯酶抑制剂与利奥西呱合用时具有累积性全身降压作用。临床研究显示，利奥西呱可增强 5 型磷酸二酯酶抑制剂的降压作用。在研究人群中未证明联合用药的有利临床作用。利奥西呱禁忌与 5 型磷酸二酯酶抑制剂（包括西地那非）合用（见【禁忌】）。

西地那非对口服避孕药（炔雌醇 30 µg 和左炔诺孕酮 150 µg）的血浆水平没有临床显著的影响。

### 【药物过量】

在单剂最高剂量达 800mg 的志愿者研究中，不良反应与低剂量时看到的情况类似，但是发生率和严重性增加。单剂为 200mg 时，不良反应发生率增加（头痛、面部潮红、头晕、消化不良、鼻腔充血、视觉改变）。

剂量过量情况下，应当采取所需要的标准支持措施。由于西地那非与血浆蛋白高度结合，不在尿液中清除，因此肾脏透析不会增加药物清除率。

### 【临床试验】

#### 对肺动脉高压成人患者的研究

#### 研究 1（REVATIO 单药治疗（20mg、40mg 和 80mg 每日三次））

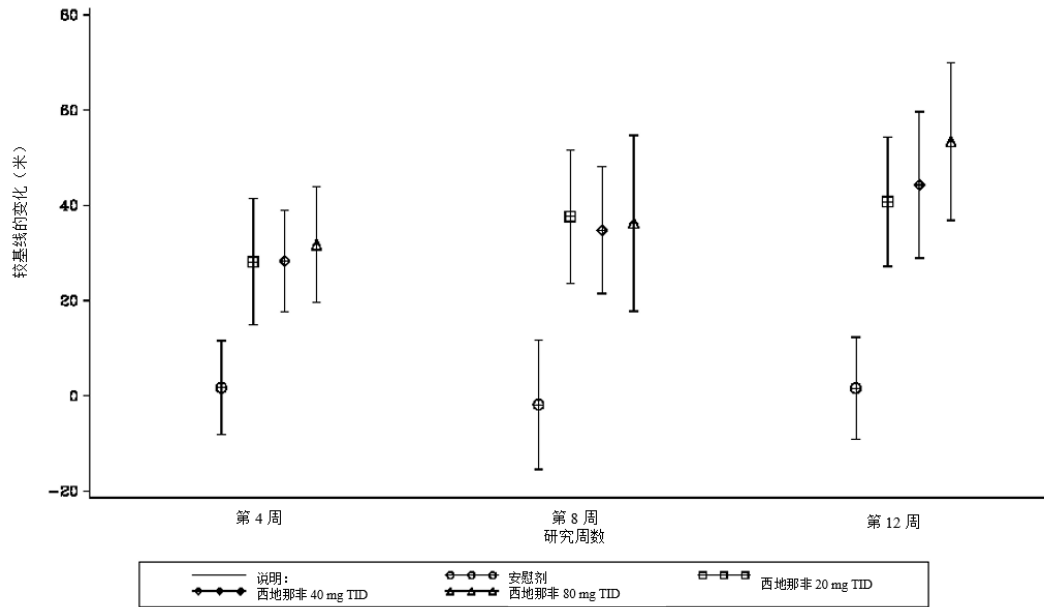
在 277 例 PAH 患者（定义为平均静息肺动脉压  $\geq 25$ mmHg，且肺毛细血管楔压  $< 15$  mmHg）中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的 REVATIO 研究（研究 1）。大部分患者属于 WHO 功能分级 II - III 级。允许的基础治疗包括联合使用抗凝剂、地高辛、钙通道阻滞剂、利尿剂和氧疗。禁止使用前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂和精氨酸补充剂。既往波生坦治疗失败的受试者也不得参加该研究。左心室射血分数  $< 45\%$  或左心室短轴缩短率  $< 0.2$  的患者也不得参与该研究。

患者被随机分配接受安慰剂(n=70)或 REVATIO 20mg(n = 69)、40mg (n = 67)或 80mg (n = 71)给药，每日三次，持续给药 12 周。这些患者分别患有原发性肺高血压(PPH)(63%)、与 CTD 有关的 PAH(30%)或左向右分流先天性心脏病手术修补后的 PAH(7%)。研究人群包括 25%男性和 75%女性，平均年龄为 49 岁（范围：18 - 81 岁），基线 6 分钟步行距离范围为 100 - 450 米（平均 344 米）。

主要疗效终点是第 12 周时（末次给药后至少 4 小时）6 分钟步行距离较基线的变化。在所有 REVATIO 剂量水平下观察到安慰剂校正后步行距离平均增加 45 - 50 米。相比于安慰剂组的改善具有统计显著性，但 REVATIO 各剂量组之间不存在差异（见图 1），表明高

于 20mg 每日三次的剂量不会带来额外的临床获益。给药 4 周后，步行距离明显增加，且第 8 周和第 12 周时维持增加状态。

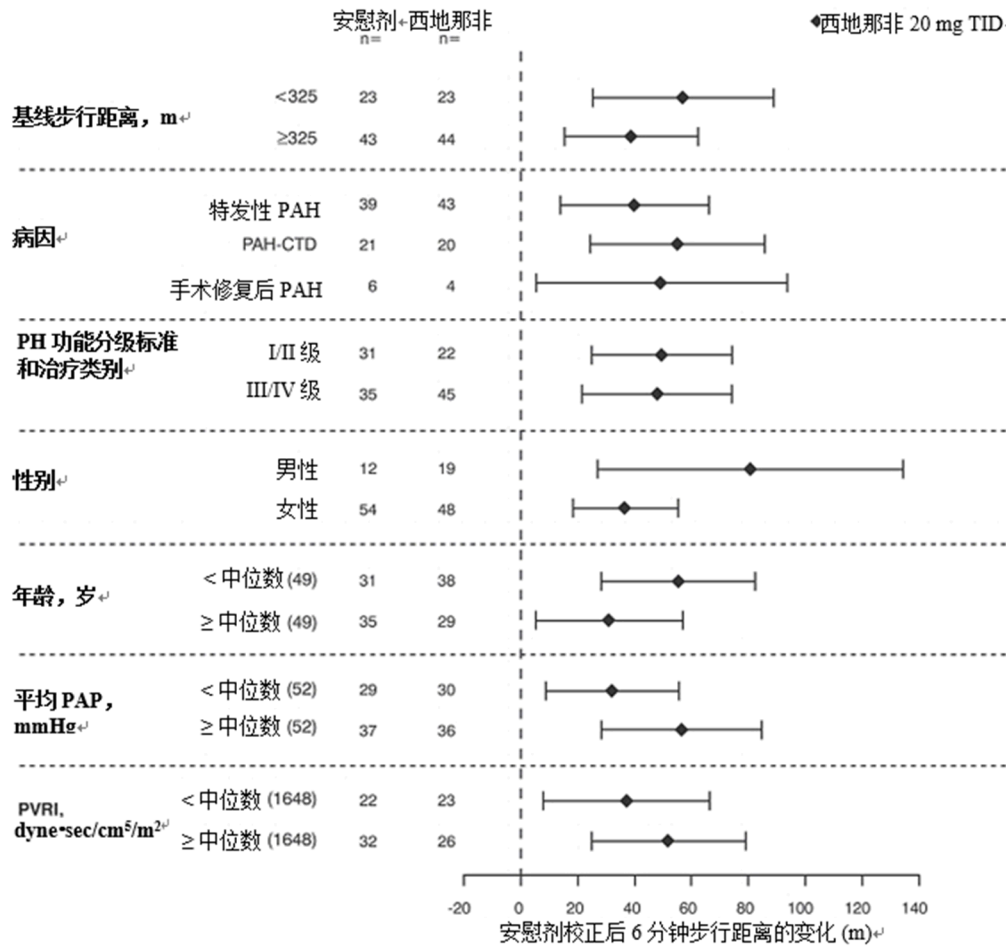
图 1. 研究 1 中第 4、8 和 12 周时 6 分钟步行距离（米）较基线的变化：平均值（95%置信区间）



与安慰剂组相比，所有REVATIO剂量组的患者均出现具有统计学显著性的平均肺动脉压降低（mPAP）和肺血管阻力（PVR）降低。

图 2 显示了研究 1 中第 12 周时的 6 分钟步行距离较基线变化的亚组疗效分析，其中包括按基线行走距离、疾病病因学、功能级别、性别、年龄和血流动力学参数划分的亚组。

图 2. 研究 1 中按研究子人群划分的第 12 周时 6 分钟步行距离（米）的安慰剂校正的较基线变化：平均值（95%置信区间）



说明：PAH = 肺动脉高压；CTD = 结缔组织病；PH = 肺高血压；PAP = 肺动脉压；PVRI = 肺血管阻力指数；TID = 每日三次。

在 277 例经治疗的患者中，259 例进入了一项长期、开放性扩展研究。3 年时，87% 的患者接受 80mg 一日三次（TID）剂量。总计 207 例患者在初始研究中接受 Revatio 治疗，对他们至少进行了 3 年的长期生存状态评估。在该人群中，1、2 和 3 年生存率的 Kaplan-Meier 估计值分别为 96%、91% 和 82%。

## 研究 2（REVATIO 与依前列醇联用）

在正接受稳定剂量依前列醇静脉给药的 267 例 PAH 患者中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照研究（研究 2）。在随机化前 21 天内，通过右心导管插入确定的患者静息平均肺动脉压(mPAP)须  $\geq 25$  mmHg，静息肺毛细血管楔压(PCWP)须  $\leq 15$  mmHg，基线 6 分钟步行试验距离须  $\geq 100$  米，且  $\leq 450$  米（平均 349 米）。患者被随机分配至安慰剂组或 REVATIO 治疗组（按从 20mg 到 40mg 再到 80mg 的固定递增剂量给药，每日三次），并且所有患者都继续接受依前列醇静脉给药治疗。

基线时，PPH (80%)或继发于CTD的PAH (20%)；WHO功能分级I (1%)、II (26%)、III (67%) 或IV (6%) 级；平均年龄为48岁，80%为女性，79%为白种人。

与安慰剂组相比，REVATIO组的第16周6分钟步行距离（主要终点）较基线时有更大的增加，差异具有统计意义。REVATIO组第16周的较基线平均变化（基于末次观察值结转法处理缺失数据）为30米，相比之下安慰剂组为4米，因此校正治疗差异为26米（95%置信区间:10.8至41.2米）(p = 0.0009)。

与接受安慰剂治疗的患者相比，接受REVATIO治疗的患者的mPAP的下降具有统计显著性。观察到的平均安慰剂校正的结果是西地那非效果更佳，降低3.9mmHg (95%置信区间: -5.7至-2.1 mmHg) (p = 0.00003)，支持了REVATIO的疗效。

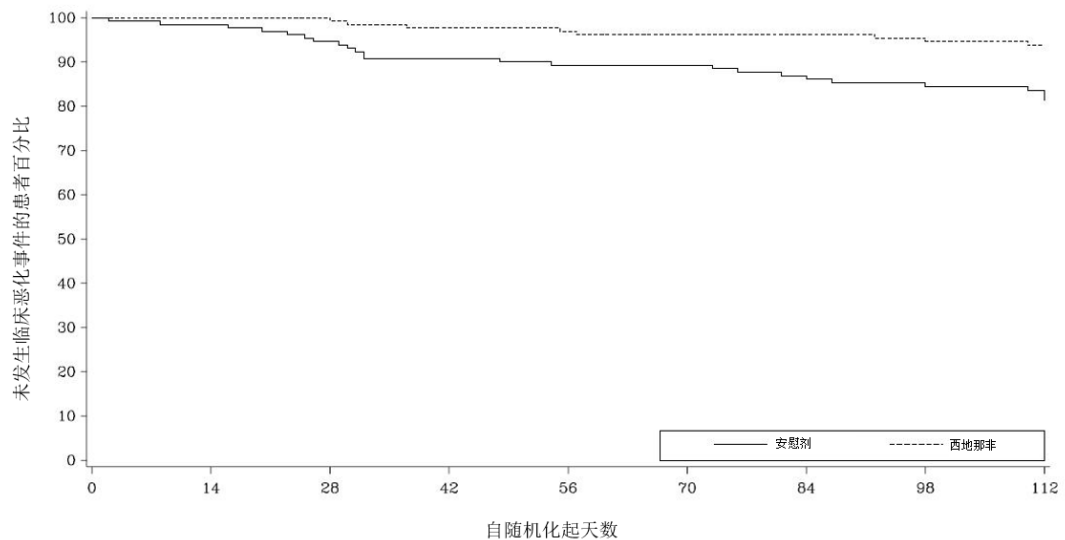
PAH临床恶化时间是指从随机化到首次发生临床恶化事件（临床恶化定义为死亡、肺移植、需引入波生坦治疗、需调整依前列醇剂量）的时间。表1显示了研究2中出现临床恶化事件的患者数量。Kaplan-Meier估计和分层log-rank检验证明接受安慰剂治疗的患者出现临床恶化事件的可能性是接受REVATIO治疗的患者的3倍，且接受REVATIO治疗的患者的临床恶化时间显著迟于接受安慰剂治疗的患者(p = 0.0074)。临床恶化时间的Kaplan-Meier曲线如图3所示。

**表 1. 研究 2 中的临床恶化事件**

	安慰剂 (N = 131)		REVATIO (N = 134)	
	首次事件	所有事件	首次事件	所有事件
出现首次临床恶化事件的受试者数量	23		8	
死亡 (n)	3	4	0	0
肺移植 (n)	1	1	0	0
因 PAH 住院 (n)	9	11	8	8
导致以下情况的临床恶化：				
调整依前列醇剂量 (n)	9	16	0	2
引入波生坦治疗 (n)	1	1	0	0
恶化比例	0.187		0.062	
95% 置信区间	(0.12 - 0.26)		(0.02 - 0.10)	



图 3. 研究 2 中 PAH 临床恶化时间（天数）的 Kaplan-Meier 图



相较于接受安慰剂的受试者，在接受 REVATIO 的受试者中也观察到了 WHO 功能分级的改善。达到 WHO 功能分级改善至少一级的 REVATIO 经治患者数量（36%）是接受安慰剂治疗的患者数量（14%）的两倍多。

与依前列醇联用研究中招募的患者可以进入一项长期开放性扩展研究，在该研究中西地那非剂量最多滴定至 80mg 一日三次（TID）。3 年时，68% 的患者接受 80mg 一日三次（TID）剂量。总计 134 例患者在初始研究中接受 Revatio 治疗，对他们至少进行了 3 年的长期生存状态评估。在该人群中，1、2 和 3 年生存率的 Kaplan-Meier 估计值分别为 92%、81% 和 74%。

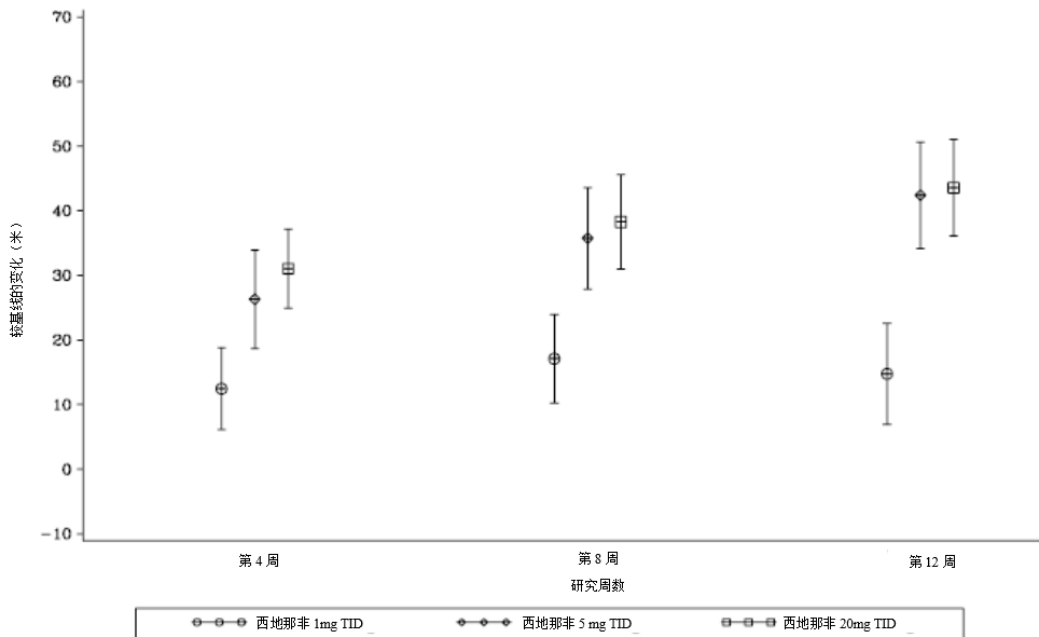
### 研究 3（REVATIO 单药治疗（1mg、5mg 和 20mg 每日三次））

计划在 219 例 PAH 患者中开展的一项随机、双盲、平行剂量研究（研究 3）。该研究在入组 129 例受试者时提前终止。在随机化前 12 周内，通过右心导管插入确定的患者静息 mPAP 须  $\geq 25\text{mmHg}$ ，静息 PCWP 须  $\leq 15\text{mmHg}$ ，基线 6 分钟步行试验距离  $\geq 100$  米，且  $\leq 450$  米（平均 345 米）。患者被随机分配到 3 个 REVATIO 剂量组之一：1mg、5mg 和 20mg，每日三次。

基线时，患者患 PPH (74%) 或继发性 PAH (26%)；WHO 功能分级 II (57%)、III (41%) 或 IV (2%) 级；平均年龄为 44 岁，67% 为女性。多数受试者为亚洲人 (67%)，28% 为白种人。

主要疗效终点是第 12 周时（末次给药后至少 4 小时）6 分钟步行距离较基线的变化。5mg 和 20mg 剂量组的步行距离增加相近（平均增加 38-41 米）。这些增加显著优于在 1mg 剂量组中观察到的结果（图 4）。

图 4. 按访视划分的从基线到第 12 周的 6 分钟步行距离（米）平均变化 - 意向治疗人群 - 西地那非方案 A1481244



该图代表每个治疗组直至第 12 周期间每次访视对应的较基线的平均变化 +/- 标准误。

#### 研究 4（波生坦治疗加用 REVATIO - 对运动能力无作用）

在已接受至少三个月波生坦治疗的 103 例 PAH 患者中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照研究。PAH 患者包括原发性 PAH 和 CTD 相关 PAH 患者。受试者被随机分配接受安慰剂或西地那非（20mg 每日三次），并与波生坦（62.5-125 mg 每日两次）联合使用。主要疗效终点是第 12 周时 6 分钟步行距离（6MWD）较基线的变化。结果表明，在 6MWD 较基线平均变化方面，西地那非 20mg 与波生坦联用和波生坦单用之间不存在显著性差异。

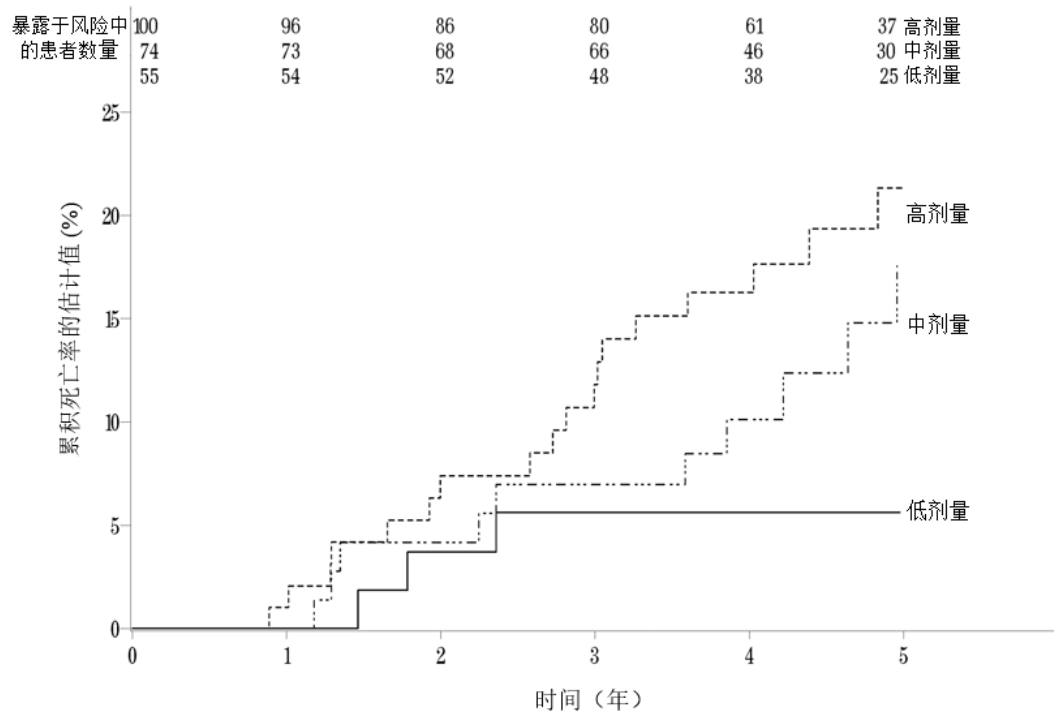
#### 研究 5（儿童人群）

在一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照、平行组、剂量范围探索研究中，234 例年龄范围为 1 - 17 岁、体重  $\geq 8$  kg 的 PAH 患者被随机分配（按体重）接受三个剂量水平的 REVATIO 或安慰剂，治疗持续 16 周。大多数患者在基线时存在轻度至中度症状：WHO 功能分级 I(32%)、II(51%)、III(15%)或 IV(0.4%)级。三分之一的患者患有原发性 PAH；三分之二的患者患有继发性 PAH(37%的患者接受了体肺分流术；30%的患者接受了手术修复)。62%的患者为女性。药物或安慰剂每日给药三次。

研究的主要目的是，在已发育到可参与心肺运动试验的儿童患者(n = 115)中通过心肺运动试验来评价 REVATIO 对运动能力的影响。在这些患者中，未发现给予 REVATIO 后，运动能力的改善具有统计显著性。在 16 周对照研究期间无患者死亡。

在 16 周对照研究完成后，最初随机分配至接受 REVATIO 的患者继续给予相同剂量的 REVATIO，而最初随机分配至接受安慰剂的患者被随机分配接受低、中或高剂量 REVATIO。在所有患者完成对照研究的 16 周随访后，打破盲态，剂量根据临床需要进行调整。接受西地那非治疗的患者的中位随访时间为 4.6 年（范围为 2 天至 8.6 年）。按最初分配剂量划分的长期死亡率如图 5 所示。

图 5: REVATIO 不同剂量下的死亡率 Kaplan-Meier 图



研究期间报告了 42 例死亡，其中 37 例发生在决定让受试者减剂量之前（由于研究发现死亡率随 REVATIO 剂量的升高而增加）。对纳入这 37 例死亡患者的生存期分析，高剂量与低剂量相比的风险比为 3.9， $p=0.007$ 。死因均为 PAH 患者的典型原因。不建议儿童使用 REVATIO，特别是长期使用。

## 【药理毒理】

### 药理作用

西地那非是肺血管平滑肌细胞中 cGMP 特异性 5 型磷酸二酯酶（PDE-5）的抑制剂，而 PDE-5 的作用是降解 cGMP。因此，西地那非会增加肺血管平滑肌细胞中的 cGMP，使平滑肌松弛。在 PAH 患者，可能会扩张肺血管床，轻微扩张体循环血管。

体外研究显示，西地那非对 PDE-5 具有选择性，抑制作用较强（10 倍于 PDE6，80 多

倍于 PDE1、700 多倍于 PDE2、PDE3、PDE4、PDE7、PDE8、PDE9、PDE10 和 PDE11)。PDE3 与调控心肌收缩力有关，西地那非对 PDE-5 的选择性大约 4000 倍于 PDE3。PDE6 存在于视网膜，与视网膜光转化通路有关，西地那非对 PDE-5 的选择性 10 倍于 PDE6，西地那非对 PDE6 的选择性较低，色觉异常发生在高剂量给药或血药浓度较高时。

除肺血管平滑肌和海绵体外，PDE-5 也在其他组织出现，包括血管、内脏平滑肌和血小板。西地那非抑制这些组织中的 PDE-5，可能是其增强一氧化氮抗血小板聚集作用（体外）以及轻微舒张外周动静脉（体内）的基础。

## **毒理研究**

### **遗传毒性**

西地那非在细菌和中国仓鼠卵巢细胞体外遗传毒性试验、体外人类淋巴细胞染色体试验、体内小鼠微核试验结果均为阴性。

### **生殖毒性**

雄性和雌性大鼠给予西地那非 60mg/kg/天（游离西地那非和其代谢物的系统暴露量 (AUC) 分别是人 RHD 时（20mg，每日三次）暴露量的 19 倍和 38 倍），未发现生育力损害。妊娠大鼠或妊娠兔器官形成期给予西地那非 200mg/kg/天（按 mg/m<sup>2</sup> 计算，分别是人 RHD 的 32 倍和 65 倍）时，未见胚胎-胎仔生长发育毒性。大鼠围产期生殖毒性试验，未观察到不良反应剂量水平（NOAEL）为 30 mg/kg/天（按 mg/m<sup>2</sup> 计算，相当于 RHD 的 5 倍）。

### **致癌性**

雄性和雌性大鼠给予西地那非剂量达 60mg/kg/天，给药 24 个月，（游离西地那非和其代谢物的 AUC 分别是人 RHD 时暴露量的 33 倍和 37 倍）时，未见致癌性。雄性和雌性小鼠给予西地那非分别达 21 个月和 18 个月，剂量达最大耐受剂量 10mg/kg/天（按 mg/m<sup>2</sup> 计算相当于 RHD），未见致癌性。

## **【药代动力学】**

### **吸收**

本品吸收迅速。空腹状态下口服 30 至 120 分钟（中位值 60 分钟）后达到血浆峰浓度（C<sub>max</sub>）。平均绝对口服生物利用度为 41%（范围 25 - 63%）。口服西地那非一日三次，AUC 和 C<sub>max</sub> 在 20mg-40mg 的剂量范围内与剂量成比例增加。口服 80mg 一日三次给药，观察到西地那非血浆水平的上升超过剂量比例水平。肺动脉高压患者 80mg 一日三次口服西地那非，其生物利用度平均为 43%（90 % CI: 27% - 60%），比低剂量组更高。

在与高脂肪饮食同服时，吸收速率降低，达峰时间（ $T_{max}$ ）平均延迟 60 分钟， $C_{max}$  平均下降 29%，但吸收程度未受显著影响（AUC 下降 11%）。

### 分布

西地那非的平均稳态分布容积（ $V_{ss}$ ）为 105L，说明其在组织中有分布。口服 20mg 一日三次后，西地那非稳态下平均最大总血浆浓度大约为 113ng/ml。西地那非及其主要循环代谢产物（N-去甲基化物）均有大约 96% 与血浆蛋白结合。蛋白结合率与药物总浓度无关。

### 代谢

西地那非主要通过肝脏的微粒体酶细胞色素 P4503A4（主要途径）和细胞色素 P4502C9（次要途径）清除。主要循环代谢产物是西地那非的 N-去甲基化物，后者将被进一步的代谢。N-去甲基代谢产物具有与西地那非相似的 PDE 选择性，在体外，它对 PDE5 的作用强度约为西地那非的 50%。N-去甲基化代谢产物被进一步代谢，其终末半衰期约为 4 小时。对肺动脉高压患者，N-去甲基代谢产物的血浆浓度大约是西地那非血浆浓度（20mg 一日三次）的 72%（等同于西地那非药理学效应的 36%）。对疗效相应的影响尚不清楚。

### 排泄

西地那非全身清除率为 41 L/h，终末阶段半衰期为 3-5 小时。无论口服或静脉给药，西地那非主要以代谢产物的形式从粪便中排泄（约为口服剂量的 80%），一小部分从尿中排泄（约为口服剂量的 13%）。

### 特殊患者群中的药代动力学

#### 老年人

健康老年志愿者（65 岁及以上）西地那非清除率降低，导致西地那非及其活性 N-去甲基代谢产物血浆浓度较健康年轻志愿者（18 岁-45 岁之间）提高大约 90%。考虑到年龄差异对血浆蛋白结合的影响，游离的西地那非血浆浓度大约增加了 40%。

#### 肾功能不全

对轻中度肾功能受损的志愿者（肌酐清除率=30-80mL/min），在接受 50mg 单剂口服西地那非时，其药代动力学没有改变。在重度肾功能受损志愿受试者（肌酐清除率<30 mL/min）中，西地那非清除率降低，与无肾脏受损的同年龄组志愿者相比，AUC 和  $C_{max}$  平均分别增加了 100%和 88%。另外，与肾功能正常的受试者相比，重度肾功能受损受试者 N-去甲基代谢产物 AUC 和  $C_{max}$  值分别显著增加 200%和 79%。

### 肝功能不全

在轻度至中度肝硬化（Child-Pugh 分级 A 级和 B 级）志愿受试者中，西地那非清除率降低，与同年龄组无肝功能受损的志愿者相比，AUC 和  $C_{max}$  分别增高 84% 和 47%。除此之外，与肝功能正常的受试者相比，肝硬化受试者的 N-去甲基代谢产物 AUC 和  $C_{max}$  值分别显著增加 154% 和 87%。重度肝功能损害患者(Child-Pugh 分级 C 级)的西地那非药代动力学尚未进行研究。

### 群体药代动力学

与健康志愿者相比，在所有研究剂量 20-80mg 每日三次的范围内，肺动脉高压患者的平均稳态浓度要高出 20%-50%。与健康志愿者相比，肺动脉高压患者谷浓度（ $C_{min}$ ）加倍。这两项研究结果提示与健康志愿者相比，肺动脉高压患者清除率降低和/或口服生物利用度增加。

### **【贮藏】**

密封，30℃以下保存。

### **【包装】**

铝塑泡罩包装，15 片/板×6 板/盒；15 片/板×20 板/盒。

### **【有效期】**

60 个月

### **【执行标准】**

进口药品注册标准：JX20200014

### **【批准文号】**

进口药品注册证号：H20200002

### **【上市许可持有人】**

持有人名称：Upjohn EESV

持有人地址：Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, The Netherlands

### **【生产企业】**

企业名称：Fareva Amboise

生产地址：Zone Industrielle, 29 Route des Industries , 37530 Poce-Sur-Cisse , France

### **【境内联系机构】**

名称：晖致医药有限公司

地址：上海市静安区新闸路 669 号博华广场 46 层

产品热线：400 910 0055