賽倍達®錠50/100/200毫克

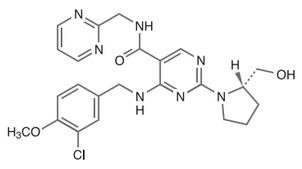
Spedra® tablet 50/100/200 mg

50毫克 衛部藥輸字第028081號
100毫克 衛部藥輸字第028082號
200毫克 衛部藥輸字第028083號
本藥需由醫生處方使用

1. 藥品名稱
賽倍達錠 50毫克, 100毫克, 200毫克

2. 成分含量
每顆錠劑含50毫克、100毫克、200毫克 Avanafil。
完整的賦形劑列表, 請參閱 6.1 節。

2.1 物理化學特性
Avanafil的化學名為
(S)-4-[(3-Chloro-4-methoxybenzyl)amino]-2-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]-N-(2-pyrimidinylmethyl)-5-pyrimidinecarboxamide,
分子式為 $C_{23}H_{26}ClN_7O_3$, 分子量為483.95, 其結構式如下：



Avanafil 為白色結晶粉末, 微溶於乙醇, 幾乎不溶於水, 可溶於0.1 mol/L鹽酸。

3. 劑型
錠劑。
淺黃色, 橢圓形錠劑, 依不同劑量, 分別於一面刻有「50、100、200」字樣。

4. 臨床特性
4.1 適應症
治療成年男性勃起功能障礙。

4.2 用法用量
劑量
使用於成年男性
賽倍達建議起始劑量為100毫克, 於性行為前約15至30分鐘視需要服用 (參閱 5.1 節)。依據病人個別療效和耐受性, 最高劑量可增加至200毫克, 或降低至50毫克。服藥最多每天一次。治療要產生反應, 性刺激是必須的。

特殊族群
老年男性 (≥ 65歲)
老年病人不需要調整劑量。使用於70歲以上老年病人的資料有限。

腎功能不全病人
輕度至中度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率 ≥ 30 mL/min) 不需要調整劑量。賽倍達禁用於重度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率 < 30 mL/min) (參閱 4.3 和 5.2 節)。第三期臨床試驗納入輕度至中度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率 ≥30 mL/min 但 <80 mL/min), 結果顯示腎功能不全病人使用賽倍達療效低於腎功能正常病人。

肝功能不全病人
重度肝功能不全病人禁止使用賽倍達(Child Pugh C級) (參閱 4.3 和 5.2 節)。輕度至中度肝功能不全病人 (Child-Pugh A或B級) 應以最低有效劑量開始治療, 並依據耐受性調整劑量。

糖尿病病人
糖尿病病人不需要調整劑量。

兒童族群
賽倍達的適應症為治療成年男性勃起功能障礙, 兒童族群並無相關用途。

併用其它藥品治療的病人
併用 CYP3A4 抑制劑
賽倍達禁止與強效CYP3A4抑制劑併用 (包括 ketoconazole、ritonavir、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、saquinavir與telithromycin) (參閱 4.3、4.4和4.5節)。

賽倍達與中效CYP3A4抑制劑併用時 (包括erythromycin、amprenavir、aprepitant、diltiazem、fluconazole、fosamprenavir與verapamil), 賽倍達最大建議劑量不超過50毫克, 且兩劑至少要間隔24小時 (參閱 4.5 節)。

用法用量
口服。相較於空腹狀態, 隨餐服用可能會延後賽倍達的藥效起始時間 (參閱5.2節)。

4.3 禁忌症
對Avanafil或賦形劑中任何成分過敏者 (參閱6.1節) 。
使用有機硝酸鹽類(organic nitrate)或一氧化氮供給者(NO donor), 例如亞硝酸戊酯(amyl nitrite)的病人 (參閱4.5節)。

使用鳥苷酸環化酶刺激劑(guanylate cyclase stimulators), 例如riociguat的病人。併用PDE 5 抑制劑與鳥苷酸環化酶刺激劑時, 可能會導致症狀性低血壓 (參閱4.5節)。若病人已有心血管疾病, 醫師處方賽倍達前, 應審慎評估從事性行為對心臟的潛在危險性。

下列病人禁用賽倍達：
— 病人過去6個月內曾發生心肌梗塞、中風或危及生命的心律不整；
— 低血壓 (血壓 < 90/50 mmHg) 或高血壓 (血壓 > 170/100 mmHg)的病人；
— 不穩定型心絞痛、曾在性行為時發生心絞痛或紐約心臟學會分級為第 2 級以上心臟衰竭的病人。

重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C級)。
重度腎功能不全病人 (肌酸酐清除率 < 30 mL/min)。
因非動脈性前部缺血性視神經病變 (NAION) 而一眼失明的病人, 禁止使用賽倍達, 無論此事件是否與先前使用PDE 5抑制劑有關 (參閱 4.4 節)。

已知的遺傳退化性視網膜病變。
使用強效 CYP3A4 抑制劑的病人, 包括 ketoconazole、ritonavir、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、saquinavir與telithromycin (參閱 4.2、4.4和4.5 節)。

4.4 警語及注意事項
使用藥物治療前, 應先就疾病史及身體檢查, 評估勃起功能障礙, 找出潛在病因, 再考慮藥物治療。

心血管狀況
治療勃起功能障礙前, 醫師須評估病人的心血管狀況, 因為性行為對心臟有一定程度的風險 (參閱 4.3 節)。賽倍達具有血管舒張性質, 會造成血壓輕度且暫時性的下降 (參閱 4.5 節), 因此會增強硝酸鹽類降血壓作用 (參閱 4.3 節)。有左心室輸出障礙的病人 (如主動脈狹窄和原發性肥厚性主動脈分支狹窄), 可能對血管擴張劑(PDE5 抑制劑)產生的作用較為敏感。

陰莖持續勃起異常
應指示病人, 如果持續勃起 4 小時以上 (陰莖勃起異常), 必須立即就醫求助。陰莖持續勃起異常如果沒有馬上治療, 可能造成陰莖組織傷害, 和永久性能力喪失。賽倍達應慎用於陰莖畸形 (如彎曲、陰莖海綿纖維變性、Peyronie氏病) 或罹患可能容易造成持續勃起之相關疾病(例如鐮狀細胞貧血、多發性骨髓瘤、白血病)的病人。

視力問題
有報告指出, 視力障礙及非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)與服用PDE 5抑制劑有關。應指示病人, 若視力突然受到影響, 必須立即停用賽倍達並諮詢醫師 (參閱 4.3 節)。

對出血的影響
人類血小板體外試驗顯示, PDE5 抑制劑本身不影響血小板凝集；但在超過治療濃度時, 會增強Sodium Nitroprusside (一氧化氮供給者) 的抗凝集作用。在人體試驗中, PDE5 抑制劑單獨使用或併用乙醯水楊酸, 皆不會影響出血時間。

目前尚未有出血性疾病或活動性消化性潰瘍病人使用賽倍達的安全性資料, 因此, 開立賽倍達給此類病人前, 應謹慎評估, 並權衡效益。

聽力減弱或聽力喪失
應指示病人, 若聽力突然減弱或喪失, 必須立即停止服用PDE5 抑制劑, 包含賽倍達, 並立刻就醫。
這些伴隨耳鳴與暈眩的症狀, 曾被報導與服用PDE 5 抑制劑有關。目前無法確定, 這些症狀與使用PDE 5 抑制劑或其它因素有直接關係。

併用 α-腎上腺素受體拮抗劑
α-腎上腺素受體拮抗劑與賽倍達併用, 可能產生加乘的血管擴張作用, 導致部分病人出現症狀性低血壓 (參閱 4.5 節)。請注意下列事項：
- α-腎上腺素受體拮抗劑治療達到穩定狀態的病人, 才能開始服用賽倍達。病人服用 α-腎上腺素受體拮抗劑若有血液動力學不穩定的情形, 併用賽倍達會增加症狀性低血壓的風險。
- α-腎上腺素受體拮抗劑治療達到穩定狀態的病人, 初次併用賽倍達, 應以最小劑量50毫克, 開始接受治療。
- 已服用賽倍達到達最佳劑量的病人, 初次併用 α-腎上腺素受體拮抗劑時, 應以最小劑量為起始劑量。服用賽倍達期間, 逐步增加 α-腎上腺素受體拮抗劑劑量, 可能使血壓進一步降低。
- 賽倍達併用 α-腎上腺素受體拮抗劑的安全性可能受其它因素影響, 包括血管內容積不足及其它降血壓藥品作用。

併用 CYP3A4 抑制劑
賽倍達不可與 CYP3A4 強效抑制劑併用, 例如 ketoconazole 或 ritonavir (請參閱 4.2、4.3和4.5 節)。

併用其它勃起功能障礙藥物
賽倍達和其它 PDE5 抑制劑或治療勃起功能障礙的藥物併用之安全性和療效尚未被研究, 目前不建議病人採用合併療法。

併用酒精
賽倍達和酒精併用, 可能增加症狀性低血壓的風險 (請參閱 4.5 節)。因此, 應告知病人, 賽倍達和酒精併用, 可能增加低血壓、暈眩、昏厥的風險。醫師也應告知病人, 因應姿勢性低血壓症狀的處置方式。

未研究族群
目前尚未於因脊髓損傷或其它神經疾病導致勃起功能障礙、重度腎功能不全、重度肝功能不全等病人評估賽倍達的反應。

4.5 與其它藥物的交互作用及其它形式的交互作用
與 Avanafil藥效相關之藥物交互作用

硝酸鹽類
健康受試者中, 賽倍達比安慰劑更會加強硝酸鹽的降血壓效果；一般認為, 這是硝酸鹽和賽倍達的加乘作用, 影響一氧化氮/環鳥糞嘌呤核苷單磷酸鹽(NO/cGMP)的代謝途徑。因此, 禁止將賽倍達給予正在服用有機硝酸鹽或一氧化氮供給者(NO donor) (例如亞硝酸戊酯)的病人。病人服用賽倍達12小時內, 若遇有生命危急並經醫療判定必須施用硝酸鹽類藥物時, 可能造成嚴重的血壓下降。在這種狀況下, 硝酸鹽只能在有嚴密醫療的照顧及適當血液動態監測下才可給予(參閱 4.3 節)。

全身性降血壓藥物
Avanafil 是一種血管擴張劑, 可能會降低血壓。如果賽倍達併用其它降血壓藥物, 因加乘作用可能導致症狀性低血壓 (如暈眩、頭昏、昏厥、瀕臨昏厥)。第三期臨床試驗並未有「低血壓」的狀況, 但偶爾觀察到「暈眩」的症狀 (參閱 4.8 節)。第三期臨床試驗中, 安慰劑組和賽倍達100 毫克組各有一例「昏厥」的情形。

若病人有左心室輸出阻塞 (如主動脈狹窄和原發性肥厚性主動脈分支狹窄)或血壓自律調節功能嚴重受損, 可能對賽倍達等血管擴張劑作用特別敏感(參閱 4.4 節)。

α 阻斷劑
在一項兩階段、交叉設計的臨床試驗中, 健康受試者服用doxazosin及賽倍達, 或服用tamsulosin及賽倍達的血液動力學試驗顯示, 穩定服用doxazosin的受試者, 服用賽倍達後的站姿及臥姿額外平均收縮壓最大降幅各為2.5 mmHg和6.0 mmHg。總計24名受試者中, 有7名服用賽倍達後, 達到顯著臨床意義的數值或血壓比起始測量值有明顯的降幅 (請參閱 4.4 節)。

穩定服用tamsulosin 的受試者, 服用賽倍達後的站姿和臥姿收縮壓最大降幅各為 3.6 mmHg 和 3.1 mmHg；24名受試者中, 有5名服用賽倍達後, 達到顯著臨床意義的數值或血壓比起始測量值有明顯的降幅 (請參閱 4.4 節)。

α 阻斷劑以外的降血壓藥物
以臨床試驗評估, 服用賽倍達後, 加強降血壓藥物 (amlodipine 和 enalapril) 降低血壓的作用。結果顯示, 賽倍達併用 enalapril 相較於安慰劑組, 臥姿平均血壓最大降幅為 2/3 mmHg；併用 amlodipine 臥姿平均血壓最大降幅則為 1/-1 mmHg。併用 enalapril 與賽倍達, 臥姿舒張壓的最大降幅已達到顯著統計意義, 於服用賽倍達4 小時後, 舒張壓可回復至起始血壓。兩組試驗中, 各有一名受試者經測量為低血壓, 但沒有低血壓的症狀, 低血壓於1小時內可恢復正常。賽倍達未影響 amlodipine 的藥物動力作用, 但 amlodipine 導致 Avanafil 的最高血中濃度及總暴露量各增加28%和60% (參閱 4.4 節)。

酒精
隨酒服用賽倍達會增加症狀性低血壓的風險。在一個單劑量、三向交叉試驗中, 評估健康受試者的反應。結果顯示, 受試者併用酒精及賽倍達, 舒張壓最大降幅比單獨使用賽倍達 (3.2 mmHg) 或單獨使用酒精 (5.0 mmHg)更為顯著 (參閱 4.4 節)。

其它治療勃起功能障礙藥物
尚未有賽倍達與其它PDE5抑制劑或其它勃起功能障礙藥物併用的安全性和有效性的臨床研究 (參閱 4.4 節)。

其它藥物對 Avanafil 的影響
Avanafil主要經由 CYP3A4 代謝。臨床研究顯示, 可抑制CYP3A4的藥物會增加 avanafil 血中的暴露量 (參閱 4.2 節)。

CYP3A4 抑制劑
Ketoconazole是具選擇性之強效CYP3A4抑制劑 (400 毫克每日一次), 併用時, 可使單劑量賽倍達50毫克的最高血中濃度和血中暴露量增加至 3 倍和 14 倍, 並延長 avanafil 的半衰期至大約 9 小時。Ritonavir是強效CYP3A4抑制劑 (600 毫克每日兩次), 亦能抑制CYP2C9, 併用時, 可使單劑量賽倍達 50毫克的最高血中濃度和血中暴露量增加至大約 2 倍和 13 倍, 並延長 avanafil 的半衰期至大約 9 小時。其它強效 CYP3A4 抑制劑, 如 itraconazole、voriconazole、clarithromycin、nefazadone、saquinavir、nelfinavir、indinavir、atanazavir、telithromycin, 預計亦有類似作用。因此, 賽倍達禁止與強效 CYP3A4 抑制劑併用 (請參閱 4.2、4.3和4.4節)。

Erythromycin是中效 CYP3A4 抑制劑 (500 毫克每日兩次), 併用時, 可使單劑量賽倍達 200毫克的最高血中濃度和血中暴露量各增至大約 2 倍和 3 倍, 並延長 Avanafil 的半衰期至大約 8 小時。其它中效 CYP3A4 抑制劑, 如 amprenavir、aprepitant、diltiazem、fluconazole、fosamprenavir、verapamil, 預計亦有類似作用。因此, 對於併用中效 CYP3A4 抑制劑的病人, 賽倍達的最大建議劑量為50毫克, 24小時內不得超過一次 (請參閱 4.2 節)。

雖然對其它CYP3A4抑制劑特定的交互作用並沒有臨床研究, 但如葡萄柚汁, 也可能會增加 Avanafil 的血中暴露量。應囑咐病人, 服用賽倍達前 24 小時, 應避免飲用葡萄柚汁。

CYP3A4 受體
Amlodipine (5 毫克每日一次) 可使單劑量賽倍達200毫克的最高血中濃度和血中暴露量各增加大約 28% 和 60%。這些變化量不具臨床意義。單劑量賽倍達不影響 amlodipine 於血漿內的濃度。

Cytochrome P450 誘導劑
CYP誘導劑, 尤其是 CYP3A4誘導劑(如：bosentan、carbamazepine、efavirenz、phenobarbital、rifampin) 對賽倍達藥物動力學和療效的影響並未做過評估。因CYP誘導劑可能降低賽倍達的療效, 故不建議賽倍達與CYP誘導劑併用。

賽倍達對其它藥品的影響
對Cytochrome P450的抑制作用
人類肝微粒體之體外試驗顯示, Avanafil與 CYP1A1/2、2A6、2B6、2E1 的潛在藥物交互作用可以忽略不計。此外, 已證實Avanafil的代謝物 (M4、M16、M27) 對 CYP 1A1/2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 的抑制作用極低。依據上述資料, 可預期Avanafil不會顯著影響其它經由這些酵素代謝的藥品。

雖然體外試驗資料顯示Avanafil可能與 CYPs 2C19、2C8/9、2D6、3A4產生交互作用, 但, 臨床試驗中, 未發現Avanafil對於omeprazole、rosiglitazone、desipramine 在 CYP 2C19、2C8/9、2D6有預期的交互作用。

對Cytochrome P450的誘導作用
人類初代肝細胞之體外試驗中, 評估Avanafil對 CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 的潛在誘導作用, 在臨床治療濃度下, 未發現任何潛在作用。

轉運蛋白
體外試驗顯示, 當 digoxin 為受質且低於腸道可偵測濃度下, Avanafil 有可能做為 P-glycoprotein受質或P-glycoprotein抑制劑。至於Avanafil 是否影響P-glycoprotein調控其它藥品的作用, 目前尚不清楚。

體外試驗顯示, 在臨床治療濃度時, Avanafil可能為BCRP的抑制劑, 但不會是OATP1B1、 OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3及BSEP的抑制劑。

Avanafil 對其它轉運蛋白的影響尚不清楚。
Riociguat
臨床前試驗顯示, 當PDE5抑制劑與riociguat併用時, 會產生加成性體循環血壓下降的作用(additive systemic blood pressure lowering effect)。臨床研究顯示, riociguat會加強PDE5抑制劑的降血壓作用, 但沒有研究顯示, 併用riociguat與PDE5抑制劑, 會有有利的臨床效果。Riociguat禁止與PDE5抑制劑(包含avanafil)併用。(請參閱 4.3 節)

4.6 生育能力、懷孕及授乳
懷孕
賽倍達未核准用於女性。
懷孕女性使用賽倍達的資料尚未建立。動物實驗並未發現對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩、產後發育有直接或間接的有害影響 (請參閱 5.3 節)。

哺乳
哺乳期間使用賽倍達的資料尚未建立。

生育能力
健康受試者口服單劑量賽倍達200毫克後, 精子活動力及形態未受影響。
在一項臨床試驗中, 健康受試者及中度勃起功能障礙的成年男性, 連續26周, 每日口服賽倍達100毫克, 精子濃度、數量、活動力及型態並未受影響。

4.7 開車和操作機械能力的影響
賽倍達會輕微影響開車和操作機械的能力。賽倍達臨床試驗曾通報暈眩和視力改變的案例, 病人開車或操作機械之前, 必須瞭解服用賽倍達後的反應。

4.8 不良反應
安全性資料摘要
賽倍達的安全性資料係源自於臨床研究期間接受賽倍達的 2566 名受試者。臨床試驗中最常見的不良反應為頭痛、潮紅、鼻塞、鼻竇充血、背痛。整體而言, 賽倍達治療組中, 身體體重指數 (BMI) <25 (正常BMI) 的受試者較常發生不良事件和不良反應。

在長期臨床試驗中, 發生不良反應的病人百分比隨暴露時間增長而降低。

不良反應列表
下表列出安慰劑對照臨床試驗發現的不良反應, 依 MedDRA 發生頻率分類：非常常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、非常罕見 (< 1/10,000) 和未知 (無法由所得的數據評估)。各頻率組別中, 不良反應依嚴重程度由高至低排列。

不良反應 (MedDRA 頻率分類)			
系統器官分類	常見	不常見	罕見
感染及寄生蟲			流感 鼻咽炎
免疫系統疾病			季節性過敏
代謝及營養疾病			痛風
精神疾病			失眠 早洩 情感表達不當
神經系統疾病	頭痛	暈眩 嗜睡 竇性頭痛	精神情緒過動
眼睛疾病		視力模糊	
心臟疾病		心悸	心絞痛 心搏過速
血管疾病	潮紅	熱潮紅	高血壓
呼吸道、胸腔及縱膈疾病	鼻塞	鼻竇充血 運動性呼吸困難	流鼻涕 上呼吸道阻塞 流鼻血
胃腸道疾病		消化不良 噁心 嘔吐 腹部不適	口乾 胃炎 下腹痛 腹瀉
皮膚及皮下組織疾病			皮疹
肌肉骨骼及結締組織疾病		背痛 肌肉緊繃	側腹痛 肌痛 肌肉痙攣
腎臟及泌尿疾病			頻尿
生殖系統及乳房疾病			陰莖疾病 自發性陰莖勃起 生殖器搔癢
一般疾病和給藥部位副作用		倦怠	無力 胸痛 類流感疾病 周邊水腫
實驗室檢驗		肝臟酵素增加 心電圖異常 心跳速率增加	血壓增加 出現血尿 心雜音 攝護腺特異性抗原增加 體重增加 血中膽紅素增加 血中肌酸酐增加 體溫增加

其它 PDE5 抑制劑的特定不良反應說明
其它 PDE5 抑制劑曾在上市後及臨床試驗中, 有少數非動脈性前部缺血性視神經病變 (NAION) 和突然聽力喪失通報案例, 但, 賽倍達臨床試驗未曾通報此類案例 (請參閱 4.4 節)。

其它 PDE5 抑制劑曾在上市後及臨床試驗中, 有少數陰莖勃起異常的通報案例。賽倍達臨床試驗期間未曾通報此類案例。

其它 PDE5 抑制劑曾在上市後及臨床試驗中, 有少數血尿、精血、陰莖出血的通報案例。

其它 PDE5 抑制劑曾在上市後有通報低血壓的案例。賽倍達臨床試驗中, 曾通報因血壓降低而導致暈眩的症狀 (請參閱 4.5 節)。

通報疑似不良反應
經確認後通報本品之不良反應是相當重要的, 此舉有利於持續監測本品的效益與風險, 專業的醫療照護者應向不良反應通報中心通報任何疑似的不良反應。

4.9 用藥過量
健康受試者單次服用賽倍達800毫克, 或病人持續每日服用賽倍達300毫克, 發生之不良反應與服用低劑量時類似, 但不良反應發生率較高且較為嚴重。

當發生藥物過量的情況, 應針對症狀改善給予支持療法, 由於 Avanafil 與血漿蛋白結合度很高, 且不由尿液排出, 因此, 不能預期使用腎臟透析可加速藥物的清除。

5. 藥理學性質
5.1 藥效學性質
藥物治療分類：泌尿科用藥；勃起功能障礙用藥。ATC 代碼：G04BE10。

作用機轉
Avanafil 是一種對環鳥苷單磷酸(cGMP)特異性磷酸二酯酶第5型 (PDE5)具有強效、高度選擇性的可逆性抑制劑。性刺激時, 將促使陰莖海綿體局部釋放一氧化氮(NO), 此時利用avanafil對PDE5的抑制作用, 可提高陰莖海綿體內 cGMP 的濃度, 引發平滑肌舒張而讓血液流入陰莖組織, 進而產生勃起。在無性刺激的情況下, avanafil無法產生作用。

藥效學作用
體外試驗顯示, Avanafil 對 PDE5 具高度選擇性。其作用於 PDE5 的效力, 遠高於其它已知的磷酸二酯酶 (較 PDE6 > 100 倍；較 PDE4、PDE8、PDE10 > 1,000 倍；較 PDE2 和 PDE7 > 5,000 倍；較 PDE1、PDE3、PDE9、PDE11 > 10,000 倍)。Avanafil 對於 PDE5 的效力相較於在視網膜中參與光傳導的酵素 PDE6 高出超過100 倍；相較於參與心臟收縮的控制功能的 PDE3, 效力差異接近 20,000 倍。
在陰莖硬度測量 (RigiScan) 試驗中, 部分男性服用賽倍達200毫克後, 最快20分鐘即可產生足以插入的勃起硬度 (RigiScan 測得硬度為 60%)；在 20-40 分鐘的間隔時間內, 這些受試者對賽倍達的整體反應優於安慰劑, 差異均達到顯著統計意義。

臨床療效及安全性
臨床試驗納入勃起功能障礙男性, 評估賽倍達是否能夠促成並維持勃起, 且足以達到滿意的性表現。已在 4 項持續 3 個月的隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗中, 評估賽倍達在一般勃起功能障礙族群、第一型或第二型糖尿病勃起功能障礙病人、保留雙側神經的攝護腺根除術後勃起功能障礙病人的效用。第四項試驗評估賽倍達在兩種劑量 (100 和 200毫克) 下的起始作用, 衡量標準為每位受試者性行為後滿意的比例。總計 1774 名病人接受賽倍達, 分別視需要給予 50毫克 (一項試驗中有給予)、100毫克和200毫克 (四項試驗中皆有給予) 等劑量。病人經指示, 在開始性行為之前約 30 分鐘服用 1 劑試驗藥物。在第四項試驗中, 鼓勵病人在服藥後約 15 分鐘嘗試性行為, 以評估服用100毫克和200毫克賽倍達的勃起作用起始時間。

此外, 亦納入病人子群組參與開放性延伸 (open-label extension) 試驗, 其中 493 名病人接受賽倍達至少 6 個月, 而 153 名病人至少 12 個月。病人起初被指定服用賽倍達100毫克, 試驗期間可隨時依據個別治療反應, 要求將賽倍達劑量增至200毫克或降低到50毫克。

所有試驗均發現, 三種劑量的賽倍達相較於安慰劑, 在所有主要療效測量值的改善幅度, 皆有顯著統計差異。上述差異也呈現於長期治療族群, 試驗對象包括一般勃起功能障礙族群、伴隨勃起功能障礙之糖尿病病人、保留雙側神經的攝護腺根除術後勃起功能障礙病人等。開放性延伸試驗亦有相同結果。

在一般勃起功能障礙族群的賽倍達 50毫克、100毫克、200毫克治療組中, 平均嘗試性交成功率各約 47%、58%、59%；安慰劑組約 28% 。

在勃起功能障礙伴隨第一型或第二型糖尿病病人中, 賽倍達100毫克和200毫克治療組平均嘗試性交成功率各約 34% 和 40%, 安慰劑組約 21% 。

雙側神經保留的攝護腺根除術後勃起功能障礙病人中, 賽倍達100毫克和200毫克治療組平均嘗試性交成功率各約 23% 和 26%, 安慰劑約 9% 。

評估使用賽倍達達到療效的試驗中, 賽倍達的主要療效指標 (用藥後平均成功反應時間, 依性生活紀錄問卷 [SEP3] 判定) 優於安慰劑, 並達到顯著統計差異：用藥後 15 分鐘, 100毫克劑量組的性交成功率達 24.71%, 200毫克劑量組達 28.18%, 安慰劑組則為 13.78% 。

賽倍達所有樞紐試驗中, 評估各劑量給藥後之時間間隔內, 賽倍達治療組的性交成功比例均顯著高於安慰劑組。

5.2 藥物動力學
Avanafil口服後迅速被吸收, 服藥後30至45分鐘可達最高血中濃度。建議劑量下, 藥物動力學隨著劑量呈現線性關係。經由肝臟代謝 (主要為 CYP3A4) 排除。併用強效 CYP3A4 抑制劑 (如 ketoconazole 和 ritonavir) 可能提高 Avanafil 血漿中的暴露量 (請參閱 4.5 節)。Avanafil 的半衰期約為5小時。

吸收
Avanafil 會被迅速吸收。空腹狀態口服, 0.5 到 0.75 小時可達到最高血中濃度。與高脂肪食物一起服用, Avanafil被吸收的速率會降低, 到達最高血中濃度的時間平均延遲1.25小時, 最高血中濃度平均減少39% (200毫克), 血中暴露量不受影響。最高血中濃度的微幅改變, 對臨床上的影響應不大。

分佈
Avanafil 的血漿蛋白結合率約為 99% 。血漿蛋白結合率不受有效成份濃度、年齡、腎臟和肝臟功能的改變而有影響。持續服用賽倍達200毫克七日, 每日服藥兩次, 並不會有在血中蓄積的情況。健康受試者服藥45-90分鐘後, 病人精液中avanafil量不到投予劑量的0.0002% 。

生物轉化
Avanafil 主要由 CYP3A4 (主要途徑) 和 CYP2C9 (次要途徑) 等肝臟微粒體異構酵素代謝。血漿中循環的主要代謝物為 M4 和 M16, 各約為原藥物的 23% 和 29% 。代謝物M4對於磷酸雙酯酶 (PDE) 的選擇性與avanafil類似, 且M4對PDE5的體外抑制強度為Avanafil的18% 。因此, 整體療效中, M4約佔4%, 代謝物M16對 PDE5 不具活性。

排除
Avanafil 會在人體內被廣泛代謝。口服投與後, avanafil主要以代謝物形式從糞便中排除 (約占口服劑量的63%), 較少量則由尿液排除 (約占口服劑量的 21%)。

其它特殊族群
老年男性
老年男性 (65 歲以上) 血中暴露量與年輕男性 (18-45 歲) 相近。然而, 70 歲以上受試者的資料仍有限。

腎功能不全
在輕度 (肌酸酐清除 ≥ 50 - < 80 mL/min) 和中度 (肌酸酐清除率 ≥ 30 - < 50 mL/min) 腎功能不全受試者中, 服用單劑量賽倍達200毫克後之藥物動力學與腎功能正常者一致。重度腎功能不全或接受透析的末期腎衰竭受試者資料尚未建立。

肝功能不全
輕度肝功能不全 (Child-Pugh A 級) 受試者服用單劑量賽倍達200毫克, 血中暴露量與肝功能正常受試者相近。

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 受試者服用單劑量賽倍達200毫克, 最高血中濃度較肝功能正常受試者低(C_{max}降低約57%), 但暴露量仍相似。重度肝功能不全受試者的資料則尚未建立。

5.3 臨床前安全性資料
在安全性藥理學、重覆劑量毒性、基因毒性、致癌性與生殖毒性的臨床前試驗資料中, 並未顯示對人體有特別危害。

在一項大鼠生育力和早期胚胎發育的試驗中, 施予最高劑量至1000 mg/kg/day, 將導致生育力和精子活動力降低、動情週期改變、精子異常比例增加, 此劑量也會造成雄性和雌性大鼠的親代毒性。而在300 mg/kg/day 的劑量下 (依游離型藥物在血中的暴露量計算, 雄性大鼠在此劑量下的暴露量, 約為人體最大建議劑量(MRHD) 200毫克的9倍), 不會影響生育能力或精子品質。給予小鼠或大鼠600或1000 mg/kg/day 的藥物兩年, 未發現睪丸出現與藥物相關的變化。給予犬隻MRHD人體血中暴露量約110倍劑量的avanafil, 持續9個月, 亦未發現對睪丸有所影響。

對懷孕大鼠施予最高300毫克/kg/day 的劑量 (依 mg/m^2 換算, 約為 60 kg 人類受試者 MRHD 的 15 倍), 並未發現畸胎、胚胎毒性、胎兒毒性的證據；而在 1000 mg/kg/day 的母體毒性劑量下 (依 mg /m^2換算, 約為 MRHD 的 49 倍), 出現胚胎體重減少的情況, 但並無畸胎跡象。對懷孕兔子施予最高240 mg /kg/day 的劑量 (依 mg/m^2 換算, 約為 MRHD 的 23 倍), 並未發現畸胎、胚胎毒性及胎兒毒性。兔子試驗中, 240 mg/kg/day 為母體毒性劑量。

在大鼠周產期前後發育試驗中, 當施予親代母鼠 300 mg/kg/day 以上劑量時 (依 mg/m^2 換算, 約為 MRHD 的 15 倍), 幼鼠體重出現持續減輕的情況；當劑量達 600 mg/kg/day 時 (依 mg/m^2 換算, 約為 MRHD 的 29 倍), 幼鼠性發育出現延遲。

6. 藥物資訊
6.1 賦形劑列表
Mannitol
Fumaric acid
Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose, low substituted
Calcium carbonate
Magnesium stearate
Yellow iron oxide (E172)

6.2 配伍禁忌
不適用。

6.3 保存期限
詳見外盒標示。

6.4 儲存特別注意
儲存於30℃以下。

6.5 包裝的性質及內容物
PVC/PCTFE鋁箔盒裝、PVC/PE/PVDC鋁箔盒裝, 每片含 4、8 和 12 錠。
部分包裝可能並未上市。

6.6 棄置的特殊注意事項
無特殊要求。

Version: 21 June 2013

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie
廠　址：1, rue de la Vierge, Ambarès & Lagrave, 33565, Carbon Blanc Cedex FRANCE
包裝廠：Menarini-Von Heyden GmbH
廠　址：Leipziger Straβe 7-13, 01097 Dresden, Germany
藥　商：新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司
地　址：台北市敦化南路二段65號17樓
電　話：02-2708-1863

MENARINI
2021MEN-0146-1
TW / 40087090 / 1822