

核准日期：2007年03月09日

修改日期：2008年08月29日；2009年10月15日；2010年05月11日；2010年07月30日；
2011年04月29日；2012年01月11日；2013年08月20日；2013年11月07日；
2014年07月23日；2014年11月05日；2015年11月01日；2016年05月18日；
2017年12月28日；2018年11月13日；2019年08月21日；2020年03月04日；
2020年07月01日；2021年07月15日；2021年10月06日；2022年07月01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

商品名称：万艾可

英文名称：Sildenafil Citrate Tablets

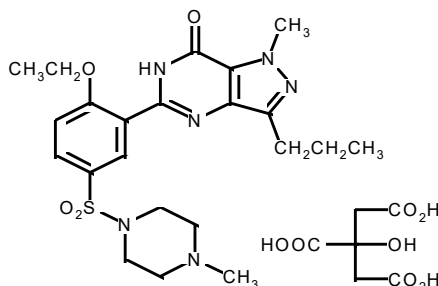
汉语拼音：Juyuansuan Xidinafei Pian

【成份】

本品主要成份为：枸橼酸西地那非

其化学名称为：1-{4-乙氧基-3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1-氢-吡唑并[4,3-d]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】本品为蓝色薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】西地那非适用于治疗勃起功能障碍。

【规格】(1)25mg, (2)50mg, (3)100mg

【用法用量】

对大多数患者，推荐剂量为 50mg，在性活动前约 1 小时按需服用；但在性活动前 0.5~4 小时内的任何时候服用均可。基于药效和耐受性，剂量可增加至 100mg（最大推荐剂量）或降低至 25mg。每日最多服用 1 次。在没有性刺激时，推荐剂量的西地那非不起作用。

下列因素与血浆西地那非水平（AUC）增加有关：年龄 65 岁以上（增加 40%）、肝脏受损（如肝硬化，增加 80%）、重度肾损害（肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$ ，增加 100%）、同时服用强效细胞色素 P4503A4 抑制剂（酮康唑、伊曲康唑（增加 200%）、红霉素（增加 182%）、saquinavir（增加 210%））。由于血浆水平较高可能同时增加药效和不良事件发生率，故这些患者的起始剂量以 25mg 为宜。

一项在无 HIV 感染的健康受试者中进行的研究表明，Ritonavir 可使西地那非血药水平显著增高（AUC 增加了 11 倍，见【药物相互作用】）。鉴于此，建议同时服用 Ritonavir 的患者，每 48 小时内用药剂量最多不超过 25mg。

西地那非可增强硝酸酯的降压作用，故服用任何剂型的一氧化氮供体和硝酸酯的患者，禁服西地那非。

需要合并使用西地那非与 α 受体阻滞剂时，西地那非治疗前，患者已应用 α 受体阻滞剂治疗达到稳定状态，而且西地那非应该从最低剂量开始服用（见【药物相互作用】）。

【不良反应】

说明书的其它章节会更加详细地讨论下列问题：

- 心血管【见警告-心血管】
- 勃起时间延长与阴茎异常勃起【见警告-勃起时间延长与阴茎异常勃起】
- 对眼睛的影响【见患者须知-对眼睛的影响】
- 听觉丧失【见患者须知-听觉丧失】
- 与 α 受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压【见注意事项-与 α 受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压】
- 与利托那韦合并用药导致的不良反应【见警告-与利托那韦合并用药导致的不良反应】
- 与其他 PDE₅ 抑制剂或其他勃起功能障碍治疗的联用【见注意事项-与其他 PDE₅ 抑制剂或其他勃起功能障碍治疗的联用】
- 对出血的影响【见注意事项-对出血的影响】
- 有关性传播疾病的患者咨询建议【见患者须知-有关性传播疾病的患者咨询建议】

临床试验报告的最常见的不良反应（> 2%）包括头痛、潮红、消化不良、视力异常、鼻塞、背痛、肌痛、恶心、头晕和皮疹。

上市前的经验：

因为临床试验是在差异很大的条件下开展的，不能将在临床试验中观察到的一种药物的不良反应发生率，与在临床试验中另一种药物的不良反应发生率进行直接比较，也不能反映在临床实践中所观察到的发生率。

在全球范围的临床试验中，3700 多名患者（年龄 19~87 岁）服用了西地那非。其中 550 多名患者的治疗时间在一年以上。

在安慰剂对照临床试验中，试验组因不良事件停药率（2.5%）较安慰剂组（2.3%）无显著差异。不良事件一般是短暂的、性质多为轻到中度。

在各种形式的临床试验中，试验组患者报告的不良事件通常相似。固定剂量试验中，某些不良事件的发生随剂量增加而增加。通常，灵活剂量试验更能反映药物的推荐剂量用法，试验中所见不良事件的性质与固定剂量试验相似。

固定剂量试验中，一些不良反应的发生率随剂量增高而增加。灵活剂量试验反应了药物的推荐剂量用法，试验中所见不良反应的类型与固定剂量试验相似。当服用剂量高于推荐的剂量范围时，不良反应类似于下表 1 中所述，但一般会发生的更频繁。

表 1. 在固定剂量的 II/III 期研究中，≥2% 患者报告、且试验组多于安慰剂组的不良反应

不良反应	25mg (n=312)	50mg (n=511)	100mg (n=506)	安慰剂组 (n=607)
头痛	16%	21%	28%	7%
潮红	10%	19%	18%	2%
消化不良	3%	9%	17%	2%

视觉异常*	1%	2%	11%	1%
鼻塞	4%	4%	9%	2%
背部疼痛	3%	4%	4%	2%
肌痛	2%	2%	4%	1%
恶心	2%	3%	3%	1%
头晕	3%	4%	3%	2%
皮疹	1%	2%	3%	1%

* 视觉异常：轻度到中度，一过性，主要表现为视物色淡，但也有对光的敏感增强或视物模糊。

在灵活剂量、安慰剂对照、为期 2-26 周的临床试验中，按推荐方法服用本品（按需服药），每周服用西地那非至少一次的患者报告了以下不良反应：

表 2 按需服药、灵活剂量 II/III 期临床试验中，≥2% 患者报告、且试验组多于安慰剂组的不良事件

不良事件	报告不良事件患者的百分比	
	试验组 (N=734)	安慰剂 (N=725)
头痛	16%	4%
潮红	10%	1%
消化不良	7%	2%
鼻塞	4%	2%
视觉异常*	3%	0%
背部疼痛	2%	2%
头晕	2%	1%
皮疹	2%	1%

* 视觉异常：轻度和一过性的，主要表现为视物色淡，但也有光感增强或视物模糊。在这些试验中，只有一名患者因视觉异常而停药。

以下不良反应虽然发生率>2%，但试验组与安慰剂组发生率相同。它们是：呼吸道感染、背痛、流感症状和关节痛。

在固定剂量试验中，消化不良（17%）和视觉异常（11%）在 100mg 剂量组比低剂量组常见。超过推荐剂量范围时，不良事件的表现与前相似，但报告频度增加。

以下为对照临床试验中，发生率<2%的不良事件。尚不能肯定其发生是否由西地那非所致。在此包括了那些可能与用药相关的事件，但省略了轻微事件和不准确的报告。

全身反应：面部水肿、光敏反应、休克、乏力、疼痛、寒战、意外跌倒、腹痛、过敏反应、胸痛、意外损伤。

心血管系统：心绞痛、房室传导阻滞、偏头痛、晕厥、心动过速、心悸、低血压、体位性低血压、心肌缺血、脑血栓形成、心脏骤停、心力衰竭、心电图异常、心肌病。

消化系统：呕吐、舌炎、结肠炎、吞咽困难、胃炎、胃肠炎、食道炎、口腔炎、口干、肝功能异常、直肠出血、齿龈炎。

血液和淋巴系统：贫血和白细胞减少。

代谢和营养：口渴、水肿、痛风、不稳定性糖尿病、高血糖、外周性水肿、高尿酸血症、低血糖反应、高钠血症。

骨骼肌肉系统：关节炎、关节病、肌痛、肌腱断裂、腱鞘炎、骨痛、肌无力、滑膜炎。

神经系统：共济失调、肌张力过高、神经痛、神经病变、感觉异常、震颤、眩晕、抑郁、失眠、嗜睡、梦境异常、反射减弱、感觉迟钝。

呼吸系统：哮喘、呼吸困难、喉炎、咽炎、鼻窦炎、支气管炎、痰多、咳嗽。

皮肤及其附属器：荨麻疹、单纯性疱疹、瘙痒、出汗、皮肤溃疡、接触性皮炎、剥脱性皮炎。

特殊感觉：突发听力减退或丧失、瞳孔扩大、结膜炎、畏光、眼痛、眼出血、白内障、眼干、耳鸣、耳痛。

泌尿生殖系统：膀胱炎、夜尿多、尿频、尿失禁、异常射精、生殖器水肿和缺乏性高潮、乳腺增大。

基于对照临床试验安全性数据库的分析显示，服用西地那非的患者无论是否同时服用抗高血压药物，不良反应没有显著差异。这是一个回顾性分析，不足以发现任何预先指定的不良反应的差别。

上市后的经验：

在批准上市后，使用西地那非期间发现下列不良反应。由于这些不良反应来自人群规模不确定的自发报告，因此难以可靠地估计这些不良反应的发生率以及与药物暴露之间的因果关系。选择纳入这些事件或是根据其严重性、报告频率、缺乏明确的选择原因，或是这些因素兼而有之。

心血管及脑血管系统：上市后曾报告下列与应用西地那非有时间联系的严重心血管，脑血管及血管不良事件：心肌梗死、心源性猝死、室性心律失常、脑出血、短暂性脑缺血发作，高血压，蛛网膜下及脑内出血和肺出血。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不久尚未进行性活动时。还有一些报告的事件发生在服药或性活动后几小时甚至几天。对于这些事件，尚无法确定它们是否直接与西地那非相关，还是与性活动、已存在的心血管疾病、上述因素的共同作用或其他因素有关（心血管方面的重要信息详见“警告”）。

在一项双盲安慰剂对照临床试验的分析中，共观察了安慰剂组超过 700 人/年和西地那非组超过 1300 人/年。分析表明，与安慰剂组相比，西地那非组的心肌梗死 (MI) 发病率或心血管疾病死亡率无差异。西地那非组和安慰剂组男性心肌梗死的发病率为 1.1 例每 100 人/年。西地那非组和安慰剂组男性心血管事件死亡率为 0.3 例每 100 人/年。

血液和淋巴系统：血管阻塞危象：在一个提早终止的，镰状细胞病继发肺动脉高血压(PAH)患者使用 REVATIO(西地那非)的小规模研究中，与被随机分配至安慰剂的患者相比，接受西地那非的患者报告发生血管阻塞危象需要住院的情况更常见。本发现与接受枸橼酸西地那非片治疗的 ED 男性的临床相关性尚不清楚。

特殊感觉：

听觉：上市后有突发听力减退或丧失的个别病例报导，与使用 PDE₅ 抑制剂（包括本品）有时间相关性。其中一些患者，可能存在引起耳科相关不良事件的基础疾病或其他因素。很多病例的随访信息有限。不能确定突发听力减退或丧失是否与使用本品直接相关，是否与患者已存在听力丧失的危险因素相关，也无法判断是否为以上两个因素的共同作用或是否存在其他原因（见“【注意事项】/患者须知”部分）。

其他事件

上市后报告的其他与服用西地那非有时间联系、但未在上市前研究中出现的不良反应有：

神经系统：癫痫发作，癫痫复发，焦虑，短暂性全面遗忘症。

呼吸系统：鼻衄。

泌尿生殖系统：勃起时间延长、异常勃起（见“警告”）和血尿。

视觉：复视、短暂视觉丧失或视力下降、红眼或眼部充血、眼部烧灼感、眼部肿胀和压迫感、眼内压增高、视网膜水肿、视网膜血管病变或出血、玻璃体牵引或剥离、黄斑周围水肿等。

在 PDE₅ 抑制剂包括万艾可的上市后应用中，均有与用药时间相关的非动脉性前部缺血性视神经病（NAION）的罕见报告。NAION 是一种可引起视力下降包括永久性丧失的疾病，在大多数但非所有情况下，这些患者均具有潜在的患 NAION 的解剖或血管方面的基础或危险因素，包括但不限于：低杯盘比，年龄超过 50 岁，糖尿病，高血压，冠状动脉疾病，高脂血症和吸烟。（见“【注意事项】/患者须知”部分）。

血液淋巴系统：血管阻塞危象与接受万艾可治疗的 ED 男性的临床相关性尚不清楚。

表 3 按系统器官 (SOC) 和 CIOMS 频率分类的不良反应(ADR)，在每个 CIOMS 频率和 SOC 分类中，ADR 按照医学严重性递减排序

系统器官分类	很常见(≥ 1/10)	常见(≥ 1/1,00 至 <1/10)	少见(≥ 1/1,000 至 <1/100)	罕见(≥ 1/10,000 至 <1/1,000)
感染和侵染			鼻炎	
免疫系统异常			超敏反应	
神经系统异常	头痛	头晕	嗜睡	癫痫发作*， 癫痫复发*， 晕厥
眼睛异常		视物模糊， 视觉异常， 蓝视症	眼痛，畏光，闪光幻觉，色视症，眼球充血，视觉光亮	眼睛水肿，眼肿，眼干，眼睛疲劳，虹视，黄视症，红视症，眼睛异常，结膜充血，眼睛刺激，眼睛感觉异常，眼睑水肿
心脏异常			心动过速，心悸	
血管异常		潮热，潮红	低血压	
呼吸、胸廓和纵隔异常		鼻充血	鼻衄 鼻窦充血	咽喉发紧， 鼻发干，鼻水肿
胃肠道异常		恶心，消化不良	胃食管反流症， 呕吐，上腹痛， 口干	口腔感觉减退
皮肤和皮下组织异常			皮疹	
肌肉骨骼和结缔组织异常			肌痛 肢体疼痛	
生殖系统和乳房异常				异常勃起* 勃起时间延长
一般异常和给药部位情况			热感	易激惹
检查			心率加快	

*上市后监测到的 ADR。

【禁忌】

硝酸酯类：由于已知的本品对一氧化氮/cGMP 途径的作用（见【药理毒理】），西地那非可增强硝酸酯的降压作用。故服用一氧化氮供体（例如任何形式的有机硝酸酯类或有机亚硝酸酯类）的患者，无论是规律服用或间断服用，均为禁忌症。

禁止 PDE₅ 抑制剂（包括西地那非）与鸟苷酸环化酶激动剂（例如利奥西呱）合用，因为这样可能会引起症状性低血压。

患者服用西地那非后，何时可以安全地服用硝酸酯类药物（如需要）目前尚不清楚。根据健康志愿者药代动力学资料，单剂口服 100mg，24 小时后血浆西地那非浓度约为 2ng/ml（峰值血药浓度约为 440 ng/ml）（见【药代动力学】）。以下患者服药 24 小时后血浆西地那非浓度较健康志愿者高 3~8 倍：年龄 65 岁以上、肝损害（如肝硬化）、严重肾损害（肌酐清除率 30ml/min 以下）、同时服用细胞色素 P4503A4 的强抑制剂如红霉素等。尽管服药 24 小时后的西地那非血药浓度远远低于峰浓度，但尚不了解此时是否可以安全地服用硝酸酯类药物。

已知对本品中任何成份过敏的患者禁用。

警告

心血管：性活动对已有心血管疾病患者的心脏有潜在危险。因此，其心血管状态不宜进行性活动的患者一般不应使用包括西地那非在内的治疗勃起功能障碍的药物。

由于西地那非使体循环血管舒张，健康志愿者的仰卧位血压发生短暂的降低（平均最大降幅 8.4/5.5mmHg）（见【药理毒理】）。通常在大多数患者，此种影响的结果可以不计，但医师开处方前仍要仔细斟酌这种血管舒张效应是否会给伴有心血管疾病的患者带来不良的后果，尤其是在性活动时。

有下列潜在疾病的患者对包括西地那非在内的血管扩张剂的作用可能尤为敏感——包括左心室流出道梗阻（如主动脉狭窄，特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄）和伴有血压自主控制严重损害的疾病。此类患者应谨慎用药。

目前，没有以下人群应用西地那非的安全性和有效性的临床对照试验资料。对此类患者，处方须谨慎：

最近 6 个月内曾有心肌梗塞、休克或危及生命的心律失常的患者；

静息状态低血压（血压 90/50mmHg 以下）或高血压（血压 170/110mmHg 以上）的患者；

有心力衰竭或冠心病不稳定性心绞痛的患者；

勃起时间延长和阴茎异常勃起：国外批准本品上市后，有少量勃起时间延长（超过 4 小时）和异常勃起（痛性勃起超过 6 小时）的报告。如持续勃起超过 4 小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。以下疾病患者慎用本品：阴茎解剖畸形（如阴茎偏曲、海绵体纤维化、Peyronie 氏病），易引起阴茎异常勃起的疾病（如镰状细胞性贫血、多发性骨髓瘤、白血病）。但是，目前尚无本品在镰状细胞贫血或相关贫血患者中的安全性或有效性的对照临床数据。

与 Ritonavir 合并用药导致的不良反应：同时服用蛋白酶抑制剂 Ritonavir 会显著增加西地那非的血药浓度（AUC 增加 11 倍）。服用 Ritonavir 的患者需慎用西地那非。有关高血药浓度西地那非对受试者影响的资料很有限，仅知道视觉异常在高剂量时更常见。某些服用高剂量西地那非（200~800mg）的健康受试者报告了血压下降、晕厥和勃起时间延长。为减少服用 Ritonavir 的患者发生不良事件的可能性，建议减小其西地那非的用药剂量。

【注意事项】

一般事项:

诊断勃起功能障碍的同时应明确其潜在的病因，进行全面的医学检查后确定适当的治疗方案。

在给病人应用西地那非之前，须注意以下一些重要问题:

与 α 受体阻滞剂或抗高血压药物合并用药时的低血压

α 受体阻滞剂: PDE₅ (5型磷酸二酯酶) 抑制剂与 α 受体阻滞剂合用时需谨慎。PDE₅抑制剂 (包括本品) 与 α 受体阻滞剂同为血管扩张剂，都具有降低血压的作用。当合用血管扩张剂时，对血压的作用可能累加。在部分患者中，这两类药物合用可显著降低血压，导致低血压症状 (如头晕、头晕目眩、昏厥) (见【药物相互作用】)。

还应注意以下情况:

- 患者接受西地那非治疗前，应已经达到 α 受体阻滞剂治疗稳定状态。单独服用 α 受体阻滞剂治疗血流动力学不稳定的患者，合用PDE₅抑制剂后发生低血压症状的风险增加。
- 接受 α 受体阻滞剂治疗已达稳定状态的患者，PDE₅抑制剂应从最低剂量开始服用。
- 对于已经服用理想剂量PDE₅抑制剂的患者，接受 α 受体阻滞剂治疗应从最低剂量开始。同时服用PDE₅抑制剂，随着 α 受体阻滞剂剂量的逐步增加，可能进一步降低血压。
- 联合应用PDE₅抑制剂与 α 受体阻滞剂的安全性可能受其他因素的影响，包括血管内容量不足和其他抗高血压药物。

降压药物: 西地那非使体循环血管扩张，可能增强其他抗高血压药物的降压作用。

在主要的临床试验中包括了同时服用多种抗高血压药物的患者。另一个独立的药物相互作用研究显示，服用 5mg 或 10mg 氨氯地平的高血压患者加用本品 100mg 时，收缩压和舒张压平均进一步降低 8mmHg 和 7mmHg (见【药物相互作用】)。

在三项药物相互作用的研究中，接受多沙唑啉治疗达稳定状态的良性前列腺增生 (BPH) 患者同时服用 α 受体阻滞剂多沙唑啉 (4mg 和 8mg) 和西地那非 (25mg、50mg 或 100 mg)，在这些研究人群中，观察到仰卧位血压平均各进一步降低 7/7 mmHg、9/5 mmHg 和 8/4 mmHg，而立位血压平均各进一步降低 6/6 mmHg、11/4 mmHg 和 4/5 mmHg。如同时服用更大剂量西地那非和多沙唑啉 (4mg)，在服药后 1~4 小时内有个别患者出现体位性低血压症状的报告，包括头晕、头晕目眩，而无晕厥。给予 α 受体阻滞剂治疗的患者同时服用西地那非可能会在一些患者中引起低血压症状。因此，西地那非剂量如超过 25mg，不应在服用 α 受体阻滞剂 4 小时之内服用。安全性数据库分析显示，西地那非与或不与降压药物同服，患者的副作用无差异。

上市后经验，有与西地那非相关的勃起时间延长和异常勃起的报告。如持续勃起超过 4 小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。与其他 PDE₅ 抑制剂或其他勃起功能障碍治疗合并用药: 其他 PDE₅ 抑制剂，或含有西地那非的其他肺动脉高压 (PAH) 治疗药物 (Revatio)，或者其他勃起功能障碍的治疗方法与本品合用的安全性和有效性尚未经研究。此类联合用药可能会进一步降低血压。故不推荐联合使用。

对出血的影响: 在曾服用本品的患者中，曾有过上市后出血事件的报道。本品与这些事件之间的因果关系尚未确立。无论单独使用或与阿司匹林合用，本品对人出血时间没有影响。然而，体外实验中，本品增强硝普钠 (一种一氧化氮供体) 的抗人类血小板凝聚作用。此外，在麻醉下的家兔，肝素与西地那非合用对出血时间的延长有叠加作用，但未进行过类似的人体研究。目前未知本品在出血性疾病患者和活动性消化道溃疡患者中的安全性。

辅料

本品含有乳糖。患有罕见的遗传原因导致的半乳糖不耐受，总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者，应避免使用本品。

每片本品含有少于 1 mmol 钠（23 mg）。

患者须知

医生应给患者讲解禁止西地那非与硝酸酯同时服用（无论后者是规律还是间断用药）。

医生应告知患者，西地那非有增强 α 受体阻滞剂和其他抗高血压药物降压作用的潜在可能。同时服用西地那非和 α 受体阻滞剂可能会引起一些患者的低血压症状。需要合并使用西地那非与 α 受体阻滞剂时，西地那非治疗前，患者应已经达到 α 受体阻滞剂治疗稳定状态，并且西地那非应该从最低剂量开始服用。

医生应给患者讲解在已有心血管危险因素存在时，性活动对心脏有潜在的危险。在性活动开始时如出现心绞痛、头晕、恶心等症状，须终止性活动，并与医生讨论这些情况。

对眼睛的影响：医生应告知患者，若出现单眼或双眼突然视力丧失，应立即停止服用所有 5 型磷酸二酯酶(PDE₅)抑制剂，包括万艾可，并向医生咨询。该情况可能是非动脉性前部缺血性视神经病 (NAION) 的表现，NAION 是罕见并且可引起视力下降包括永久性丧失的一种疾病，在所有 PDE₅ 抑制剂的上市后应用中均有与用药时间相关的 NAION 的罕见报告。一项观察性病例交叉研究通过与之前一段时间内使用 PDE₅ 抑制剂相比，评估了在刚刚发生 NAION 前（5 个半衰期之内）使用 PDE₅ 抑制剂类药物时发生 NAION 的风险。结果显示，NAION 的风险增加了大约 2 倍，风险估计值为 2.15（95% CI 1.06, 4.34）。一项类似研究报告了一致结果，风险估计值为 2.27（95% CI 0.99, 5.20）。NAION 的其他风险因素（例如视神经盘“拥挤”）可能参与这些研究中发生的 NAION。上市后的罕见报告以及观察性研究中 PDE₅ 抑制剂使用与 NAION 的相关性均未证实 PDE₅ 抑制剂使用与 NAION 之间存在因果关系（见【不良反应】/上市后经验部分）。已发表的文献资料显示，在普通人群中，NAION 的年发病率为每 10 万男性（≥50 岁）中 2.5~11.8 个病例。若发生突然视力丧失，应建议患者停止服用西地那非并且立刻咨询医师。对于伴有潜在 NAION 风险因素的患者，医生应考虑其是否会因为使用 PDE₅ 抑制剂而受到不良影响。已经发生过 NAION 的个体，NAION 再发的风险增高。医生应告知曾发生过单眼 NAION 的患者：不论血管扩张药物如 PDE₅ 抑制剂是否会对他们有不良影响，他们再次发生 NAION 的风险都会增加。在这些患者中，仅在预期获益超过风险的情况下，才应谨慎使用 PDE₅ 抑制剂（包括西地那非）。视神经盘“拥挤”患者的 NAION 风险也被认为较一般人群更高，但是，证据尚不足以支持应根据这种少见疾病筛选 PDE₅ 抑制剂（包括本品）的潜在使用者。

对于色素性视网膜炎患者（其中少部分患者患有视黄醛磷酸二酯酶遗传病），目前尚无本品的安全性或有效性的对照临床数据。

听力丧失：医生应告知患者，如果突然发生听力减退或丧失，应停止服用 PDE₅ 抑制剂（包括本品），并尽快就医。此类事件可伴随耳鸣和头晕，据报导与服用 PDE₅ 抑制剂（包括本品）有时间相关性。但不能确定此类事件是否与使用 PDE₅ 抑制剂或其他因素有直接关系(见【不良反应】/上市前经验部分及上市后经验部分)。

医生应警告患者：国外批准本品上市后，有少量勃起时间延长（超过 4 小时）和异常勃起（痛性勃起超过 6 小时）的报告。如持续勃起超过 4 小时，患者应立即就诊。如异常勃起未得到即刻处理，阴茎组织将可能受到损害并可能导致永久性的勃起功能丧失。医生应告知患者，本品不应与其他 PDE₅ 抑制剂合用。本品与其他 PDE₅ 抑制剂合用的安全性和有效性尚未经研究。

有关性传播疾病的患者咨询建议：西地那非对性传播疾病无保护作用。应酌情告知患者预防性传播疾病（包括人类免疫缺陷病毒，HIV）的措施。

对驾驶和使用机器能力的影响

由于在西地那非临床研究中曾报告了头晕和视觉改变，故患者应在驾驶和操作机器前了解其可能对西地那非产生的反应。目前尚未研究西地那非对驾驶和使用机器能力的影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

西地那非不适用于女性。

目前尚无孕妇使用西地那非，以发现与药物相关的不良发育结果风险的数据。使用西地那非进行的动物繁殖研究表明，大鼠和家兔分别接受给药量为人类最大推荐剂量（MRHD，100 mg/天，按 mg/m² 计算）的 16 倍和 32 倍时，器官发生过程没有出现不良发育结果。

哺乳期妇女用药

西地那非不适用于女性。

有限的证据表明，西地那非及其活性代谢产物被分泌于人类的乳汁中。目前尚无此类母乳对儿童影响，以及西地那非对母乳生成影响的信息。

【儿童用药】

西地那非不适用于新生儿、儿童。

【老年用药】

健康老年志愿者（≥65 岁）的西地那非清除率降低（见“【药代动力学】：特殊人群的药代动力学”）。鉴于血药浓度较高可能同时增加疗效和不良事件的发生，故起始剂量以 25mg 为宜（见【用法用量】）。

【药物相互作用】

其他药物对西地那非的作用

体外实验：本品代谢主要通过细胞色素 P450(CYP)3A4（主要途径）和 2C9（次要途径）。故这些同功酶的抑制剂会降低西地那非的清除，而这些同功酶的诱导剂会增加西地那非的清除。红霉素或 CYP3A4 的强效抑制剂（如沙奎那韦、酮康唑、伊曲康唑）以及 CYP 的非特异性抑制物如西咪替丁，与西地那非合用时，与西地那非血浆水平升高相关。

体内试验：健康志愿者同时服用本品 50mg 和西咪替丁（一种非特异性细胞色素 P450 抑制剂）800mg，导致血浆西地那非浓度增高 56%。

当单剂西地那非 100mg 与 CYP3A4 的中等抑制剂红霉素（500mg 一日两次，共 5 天达到稳态）合用时，西地那非的最大血药浓度（C_{max}）和药时曲线下面积（AUC）分别升高 160% 和 182%。此外，在健康男性志愿者进行的一项研究中，当 HIV 蛋白酶抑制剂 saquinavir（另一种 CYP3A4 抑制剂）达稳态时（1200mg，一日三次），服用单剂 100mg 西地那非则后者的 C_{max} 提高 140%，AUC 增加 210%。西地那非不影响 saquinavir 的药代动力学。相比 saquinavir，酮康唑和伊曲康唑等更强效的 CYP3A4 抑制剂，上述作用可能更大。临床试验的人群药代动力学数据亦表明，当与 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、红霉素、西咪替丁）合用时，西地那非的清除率降低（见【用法用量】）。

在健康男性志愿者进行的另一项研究中，当 HIV 蛋白酶抑制剂 retonavir（为 CYP450 的高效抑制剂）达稳态时（500mg，一日两次），单剂服用 100mg 西地那非则后者 C_{max} 提高 300%（4 倍），AUC 增加 1000%（11 倍）。服药 24 小时后，血浆西地那非浓度仍接近 200ng/ml，而单用西地那非时仅约 5ng/ml。这与 retonavir 对很多 CYP450 底物有显著作用一致。本品不影响 retonavir 的药代动力学（见【用法用量】）。

虽然没有研究西地那非与其他蛋白酶抑制剂合用后的相互作用，但可以预测合用后会提高西地那非的血浆浓度水平。

一项男性健康志愿者的研究发现，联合应用稳态剂量的西地那非(80 mg，每日三次)与稳态剂量的内皮素受体拮抗剂波生坦 (125 mg，每日两次，一种 CYP3A4、CYP2C9 的中等强度诱导剂，也可能是细胞色素 P450 2C19 的中等强度诱导剂)时，西地那非 AUC 下降 63%，西地那非 C_{max} 下降 55%。西地那非可使波生坦的 AUC 增加 50%，C_{max} 提高 42%。可以预测，同时服用强效 CYP3A4 诱导剂如利福平会引起血浆西地那非水平更多地下降。

单剂抗酸药（氢氧化镁/氢氧化铝）对本品的生物利用度没有影响。

在健康男性志愿者中，尚无证据表明阿奇霉素（每天 500 mg，共 3 天）会影响西地那非或其主要循环代谢产物的 AUC、C_{max}、T_{max}、清除速率常数或半衰期。

临床试验中患者的药代动力学数据显示，CYP2C9 抑制剂（如甲苯磺丁脲,华法林）、CYP2D6 抑制剂（如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂，三环抗抑郁药）、噻嗪类药物及噻嗪类利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道阻滞剂等，对西地那非的药代动力学没有影响。袢利尿剂和保钾利尿剂可使西地那非活性代谢产物（N-去甲基西地那非）的 AUC 增加 62%，而非选择性β-受体阻滞剂使其增加 102%。这些对西地那非代谢产物的影响不会引起临床变化。

西地那非对其他药物的作用

体外实验：本品是一种细胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4 (IC₅₀>150μM) 的弱抑制剂。由于服用推荐剂量西地那非后其血浆峰浓度约为 1μM，故西地那非不会改变这些同功酶作用底物的清除。

体内试验：高血压患者同时服用西地那非（100mg）和氨氯地平 5mg 或 10mg，仰卧位收缩压平均进一步降低 8mmHg，舒张压平均进一步降低 7mmHg。

未发现经 CYP2C9 代谢的甲苯磺丁脲（250mg）和华法林（40mg）与西地那非有明显的相互作用。

西地那非（50mg）不增加阿司匹林（150mg）所致的出血时间延长。

西地那非与酒精同服时对血压的影响

健康志愿者平均最大血浆酒精浓度为 0.08%时，西地那非（50mg）不增强酒精（0.5g/kg）的降压作用。酒精单用时收缩压最大降低 17.4 mmHg，而当同时服用西地那非时收缩压最大降低 18.5 mmHg。酒精单用时舒张压最大降低 11.1mmHg，而当同时服用西地那非时舒张压最大降低 17.2 mmHg。未见体位性头晕或体位性低血压的报告。该试验未评估西地那非最大推荐剂量 100mg。

一项健康男性志愿者的研究表明：西地那非（100mg）不影响 HIV 蛋白酶抑制剂 saquinavir 和 ritonavir 稳态时的药代动力学，后者都是 CYP3A4 的底物。

稳态剂量的西地那非 (80 mg，每日三次)引起波生坦(125 mg，每日两次)的 AUC 增加 50%，C_{max} 提高 42%。

【药物过量】

健康志愿者单次剂量至 800mg，不良事件与低剂量时相似，但发生率和严重程度有所增加。

当发生药物过量时，应根据需要采取常规支持疗法。因西地那非与血浆蛋白结合率高，且不从尿中清除，故肾脏透析不会增加清除率。

【临床试验】

在临床研究中，评估了本品治疗勃起功能障碍(ED)男性，使其能够进行性活动的效果，在许多病例中特别评估达到及维持充分勃起以进行满意的性活动的的能力。在 21 项随机、双盲、安

慰剂对照试验中，主要评估了本品 25 mg、50 mg 和 100 mg 剂量，其研究时间最长达 6 个月，采用了不同的研究设计（固定剂量、调节剂量、平行、交叉）。本品已被用于超过 3000 例年龄为 19 - 87 岁的患者，其 ED 病因各异（器质性、心理性、混合性），平均病程为 5 年。在所有 21 项研究中，与安慰剂相比，本品均显示出具有统计学意义的改善。证实疗效的研究均显示西地那非组的性交成功率较安慰剂组有所改善。

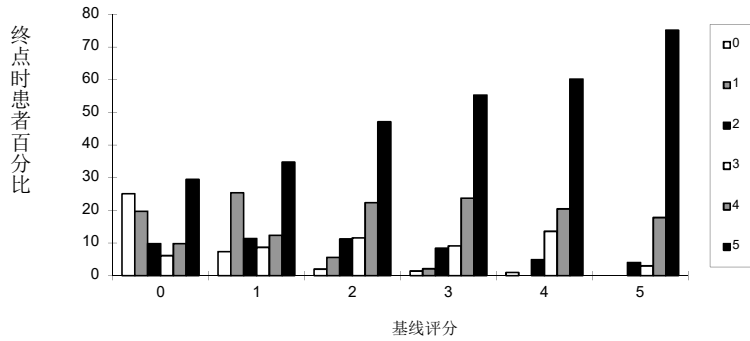
对照性临床研究中的疗效终点

多数研究采用多种评估工具对本品的有效性进行了评估。在主要研究中使用的主要评估为性功能问卷（国际勃起功能问卷-IIIEF），在 4 周的无治疗导入期、基线期、随访访视期及双盲、安慰剂对照、家庭治疗结束时进行评估。IIIEF 问卷中的两个问题被用作主要研究终点；分类回答被用于答复下列问题(1)达到充分勃起以进行性交的能力以及(2)插入后维持勃起的能力。患者在研究的最后 4 周于最后一次访视时回答这两个问题。对这些问题的可能分类回答为(0)未尝试性交，(1) 没有或几乎没有，(2) 有几次，(3)有时，(4)多数时候，以及(5)几乎总是或总是。此外，IIIEF 采集的信息还包括性功能的其他方面，包括勃起功能、性高潮、性欲、性交满意度及总体性满意度信息。由患者每日在日志中记录性功能数据。此外，还询问患者总体疗效问题并采用自愿性伴侣问卷。

对照性临床研究的疗效结果

治疗对主要终点之一（插入后维持勃起）的影响显示于图 1 中。5 项固定剂量、剂量-反应研究（研究超过一个月）的汇总结果根据基线功能显示了治疗结果。所有剂量的结果都得到了汇总，且评分显示 50、100 mg 剂量的改善大于 25 mg。对于其他主要问题，如达到充分勃起以进行性交的能力，其回答结果较为相似。剂量调节研究亦显示了相似的结果，在这些研究中多数患者接受了 100 mg 剂量。图 1 显示，无论基线期功能水平如何，接受本品治疗的患者，其功能要优于接受安慰剂治疗的患者。与此同时，基线期病情较轻的患者，其接受治疗后功能恢复更好。

基线期评分万艾可对勃起持久度的影响



基线期评分安慰剂对勃起持久度的影响

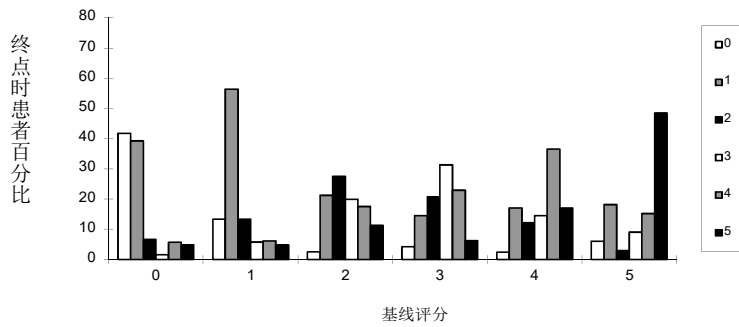
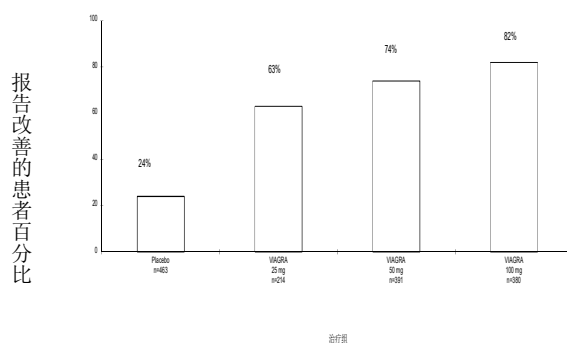


图 1：按基线期评分评估本品及安慰剂

对勃起维持的影响

在 4 项为期 12 - 24 周的随机、双盲、平行、安慰剂对照、固定剂量研究（1797 例患者）中，患者针对总体问题报告勃起功能改善的频率，结果见图 2。这些患者在基线期时存在勃起功能障碍，表现为主要 IIEF 问题的中位评分为 2 分（有几次）。ED 的病因分别为器质性(58%；一般无特征，但会包括糖尿病并除外脊髓损伤)、心理性(17%)或混合性(24%)。在 25 mg、50 mg 和 100 mg 本品剂量组中，分别有 63%、74%和 82%的患者报告了勃起功能的改善，而这一比例在安慰剂组为 24%。在剂量调节研究(n=644，多数患者最终接受 100 mg 剂量)中亦得到相似的结果。



总体治疗 $P < 0.0001$

图 2：报告勃起功能改善的患者百分比。

在研究中，患者存在不同程度的 ED。在这些研究中，有 1/3 至 1/2 的受试者报告在为期 4 周的无治疗导入期中有至少一次成功的性交。

在许多采用固定剂量及剂量调节设计的研究中，由患者每日记录日志。这些研究共包含 1600 例患者，分析患者日志发现，本品对尝试性交率（每周约 2 次）没有影响，但在性功能方面显示出明显的治疗相关性改善：50-100 mg 本品组的性交成功率平均为 1.3/患者/周，而安慰剂组仅为 0.4；同样，平均性交成功率（总成功次数除以总尝试次数）在本品组为 66%，安慰剂组为 20%。

在 3 - 6 个月的双盲治疗期或更长期（1 年）开放标签研究中，较少有患者因任何原因（包括缺乏疗效）而退出药物治疗。在长期研究结束时，有 88% 的患者报告本品改善了他们的勃起功能。

一项随机、双盲、固定剂量、安慰剂对照研究仅纳入因糖尿病并发症而导致 ED 的患者 (n=268)。与其他剂量调节研究一样，患者接受本品的初始剂量为 50 mg 并允许增加至 100 mg 或减少至 25 mg；然而所有患者在研究结束时接受的剂量是 50 mg 或 100 mg。与安慰剂组相比，本品组在两项主要 IIEF 问题（在性交中成功插入的频率及插入后维持勃起的频率）方面都获得了具有统计学意义的显著改善。在一项总体改善问题中，本品组有 57% 的患者报告了勃起功能改善，而这一比例在安慰剂组为 10%。日志数据显示，本品组有 48% 的性交尝试获得成功，而安慰剂组仅有 12%。

一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉设计、灵活剂量（最高达 100 mg）研究纳入了因脊髓损伤而导致 ED 的患者 (n=178)。两项终点问题（在性交中成功插入的频率及插入后维持勃起的频率）评分较基线期变化的结果显示，本品优于安慰剂，具有显著统计学意义。在一项总体改善问题中，本品组有 83% 的患者报告了勃起功能改善，而这一比例在安慰剂组为 12%。日志数据显示，本品组有 59% 的性交尝试获得成功，而安慰剂组仅有 13%。

在两项固定剂量研究(总人数=179)及两项剂量调节研究(总人数=149)中，分析因心理问题而出现 ED 患者的总体改善回答，结果显示，本品组有 84% 的患者报告勃起功能改善，而安慰剂组仅有 26%。两项终点问题（在性交中成功插入的频率及插入后维持勃起的频率）评分较基线期变化的结果上，本品更优，具有显著统计学意义。两项研究的日志数据(n=178)显示，每次尝试后性交成功的比率在本品组为 70%，在安慰剂组为 29%。

对照性临床研究亚组人群的疗效结果

对亚组人群进行的评估显示，无论基线期的严重程度、病因、种族及年龄情况如何，治疗均有效果。本品对多种 ED 患者都有效，包括有冠心病、高血压、其它心脏疾病、外周血管疾病、糖尿病、抑郁症病史者，接受了冠状动脉搭桥术(CABG)、根治性前列腺切除术、经尿道前列腺切除术(TURP)的患者，脊髓损伤者以及服用抗抑郁药/抗精神病药及降压药/利尿剂的患者。

【药理毒理】

药理作用

西地那非是一种环磷酸鸟苷（cGMP）特异的 5 型磷酸二酯酶（PDE₅）的选择性抑制剂。

在性刺激过程中，阴茎勃起的生理机制包括阴茎海绵体内一氧化氮（NO）的释放。NO 激活鸟苷酸环化酶，导致 cGMP 水平增高，使得海绵体内平滑肌松弛，血液流入。西地那非通过抑制海绵体内分解 cGMP 的 PDE₅ 从而增强 NO 的作用，故对离体人海绵体无直接松弛作用。当性刺激引起局部 NO 释放时，西地那非抑制 PDE₅ 可增加海绵体内 cGMP 水平，松弛平滑肌，血液流入海绵体。在没有性刺激时，推荐剂量的西地那非不起作用。

体外试验显示，西地那非对 PDE₅ 具有选择性。它对 PDE₅ 的作用远比其他已知的磷酸二酯酶强（是对 PDE₆ 作用的 10 倍，对 PDE₁ 作用的 80 多倍，对 PDE₂、PDE₃、PDE₄、PDE₇、PDE₈、PDE₉、PDE₁₀、PDE₁₁ 作用的 700 多倍）。西地那非对 PDE₅ 的选择性大约为对 PDE₃ 的 4000 倍，后者参与调节心肌收缩力。西地那非对 PDE₅ 的作用仅是对 PDE₆ 作用的 10 倍。PDE₆ 是存在于视网膜中的一种酶，与视网膜的光转化通路有关。西地那非对 PDE₆ 的选择性相对较低是它在高剂量或高血浆浓度时出现色觉异常的原因。

除人海绵体平滑肌外，PDE₅ 也存在于血小板、血管和内脏平滑肌以及骨骼肌、大脑、心脏、肝脏、肾脏、肺脏、胰腺、前列腺、膀胱、睾丸和精囊中。西地那非对这些组织中 PDE₅ 的抑制，可能是其增强一氧化氮的抗血小板聚集作用（体外试验）、抑制血小板血栓形成以及舒张外周动静脉（体内试验）的基础。

毒理研究

遗传毒性：细菌回复突变试验、中国仓鼠卵巢细胞致突变试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠体内骨髓微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：雌雄大鼠分别连续 36 天和 102 天给予西地那非 60mg/kg/天（该剂量下雄性大鼠 AUC 约为临床上男性 AUC 的 25 倍以上），未见生殖毒性。健康志愿者单剂口服西地那非 100mg 后，精子的活动力和形态未受影响。胚胎-胎仔发育毒性试验显示，大鼠和兔给予西地那非 200mg/kg/天（按体表面积换算，分别约为 50kg 受试者人最大推荐剂量（MRHD）的 16 倍和 32 倍），未见致畸性、胚胎毒性或胎仔毒性。在大鼠围产期毒性试验中，大鼠连续 36 天给药，未观察到临床不良反应的剂量水平（NOAEL）为 30mg/kg/天（按体表面积换算，约为 50kg 受试者 MRHD 的 2 倍）。

致癌性：雌性和雄性大鼠连续 24 个月给予西地那非，未见致癌性。该致癌试验剂量下，大鼠体内的游离药物及其主要代谢产物的 AUCs 分别约为男性受试者服用 MRHD（100mg/人）时的 20 倍和 38 倍。小鼠连续 18-21 个月给予西地那非 10mg/kg/天（小鼠最大耐受剂量，按体表面积换算，约为 50kg 受试者 MRHD 的 0.4 倍），未见致癌性。

【药代动力学】

本品口服后吸收迅速，平均绝对生物利用度为 41%（25-63%）。其药代动力学参数在推荐剂量范围内与剂量成比例。消除以肝脏代谢为主（细胞色素 P450 同工酶 3A4 途径），生成一有活性的代谢产物，其性质与西地那非近似。西地那非及其代谢产物的消除半衰期约为 4 小时。

健康男性志愿者单剂口服西地那非 100mg 后，平均血药浓度如图 4:

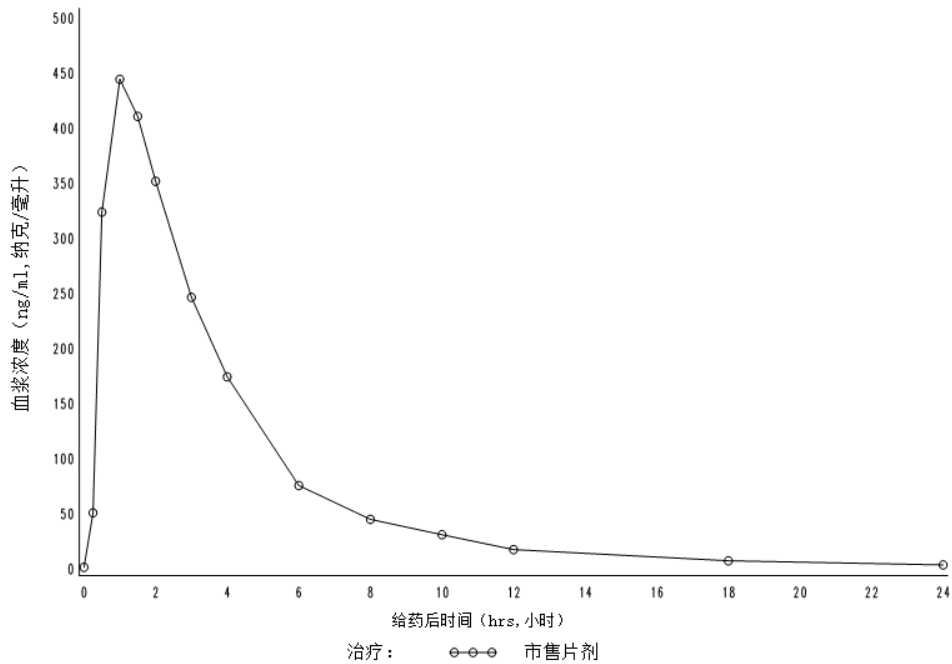


图4 健康男性志愿者平均血浆西地那非浓度

吸收和分布:

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_{max} ）。在与高脂肪饮食同时服用时，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%）。西地那非浓度为 3.5 nM 时对人 PDE₅ 酶活性的体外抑制率达 50%。在人体中，单剂口服 100 mg 西地那非后，平均最大游离血浆西地那非浓度约为 18 ng/mL 或 38 nM。西地那非的平均稳态分布容积（ V_{ss} ）为 105 L，说明其在组织中有分布。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。据健康志愿者服药 90 分钟后精液检查的结果，可推知患者服药后精液中西地那非的量不足服药剂量的 0.001%。

代谢和排泄:

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%。此代谢产物的血浆浓度约为西地那非的 40%，故西地那非的药理作用大约有 20% 来自于其代谢产物。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。

西地那非的全身清除率为 41 L/h，终末半衰期为 3-5 小时。口服或静脉给药后，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%）。通过人群药代动力学研究得到的患者药代动力学参数值和健康志愿者相似。

特殊人群的药代动力学

老年人：健康老年志愿者（≥65 岁）的西地那非清除率降低，西地那非及其活性 N-去甲基代谢产物的药时曲线下面积（AUC）分别比年轻健康志愿者（18-45 岁）约高 84% 和 107%。考虑到年龄差异对血浆蛋白结合的影响，游离的（未与血浆蛋白结合）西地那非及其活性 N-去甲基代谢产物的 AUC 相应地分别增加 45% 和 57%。在本品临床研究的所有受试者中，18% 年龄为 65 岁及以上，2% 为 75 岁及以上。在老年（年龄 > 65 岁）和年轻（年龄 < 65 岁）的受试者之间，未观测到安全性或有效性存在整体差异。

肾脏损害：有轻度（肌酐清除率 = 50~80 ml/min）和中度（肌酐清除率 = 30~49 ml/min）肾损害的志愿受试者，单剂口服西地那非 50 mg 的药代动力学没有改变。重度肾损害（肌酐清除率

≤30ml/min) 的志愿受试者, 西地那非的清除率降低, 与无肾脏受损的同年龄组志愿者相比, 药时曲线下面积 (AUC) (100%) 和 C_{max} (88%) 几乎加倍。

另外, 与肾功能正常的受试者相比, 西地那非 N-去甲基代谢产物的 AUC 和 C_{max} 在重度肾损害的受试者中显著增高, 分别增高 200% 和 79%。

肝脏损害: 肝损害 (Child-Pugh 分级 A 级和 B 级) 志愿受试者的西地那非清除率降低, 与同年龄组无肝损害的志愿者相比, AUC 和 C_{max} 分别增高 84% 和 47%。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。

因此, 年龄 65 岁以上、肝功能损害、严重肾功能损害会导致血浆西地那非水平升高。这类患者的起始剂量以 25mg 为宜 (见【用法用量】)。

【贮藏】 遮光, 密封保存

【包装】 铝塑包装。25mg: 1 片/板×1 板/盒, 1 片/板×2 板/盒, 2 片/板×1 板/盒, 7 片/板×1 板/盒, 7 片/板×4 板/盒; 50mg: 1 片/板×1 板/盒, 1 片/板×5 板/盒, 5 片/板×1 板/盒, 2 片/板×1 板/盒, 2 片/板×5 板/盒; 100mg: 1 片/板×1 板/盒, 1 片/板×10 板/盒, 5 片/板×1 板/盒, 1 片/板×5 板/盒。

【有效期】

100mg: 60 个月

50mg: 36 个月

25mg: 36 个月

【执行标准】

WS₁-(X-010)-2010Z-2021

【批准文号】

25mg: 国药准字H20020526

50mg: 国药准字H20020527

100mg: 国药准字H20020528

【上市许可持有人】

名称: 辉瑞制药有限公司

注册地址: 辽宁省大连经济技术开发区大庆路 22 号

【生产企业】

企业名称: 辉瑞制药有限公司

生产地址: 辽宁省大连经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码: 116600

联系方式: 0411-88011000

产品咨询热线: 400 910 8830