

他达拉非片说明书

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：他达拉非片

商品名称：希爱力® (Cialis®)

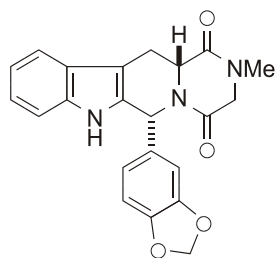
英文名称：Tadalafil Tablets

汉语拼音：Tadalafei Pian

【成份】

本品主要成分为他达拉非

化学结构式：



分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.41

【性状】

20mg 片为黄色，杏仁状，一面标有“C 20”字样。

【适应症】

治疗男性勃起功能障碍。需要性刺激以使本品生效。他达拉非不能用于女性。

【规格】 20mg

【用法用量】

口服

用于成年男性

本品的推荐剂量为 10mg，在进行性生活之前服用，不受进食的影响。如果服用 10mg 效果不显著，可以服用 20mg。可至少在性生活前 30 分钟服用。

最大服药频率为每日一次。

最好不要连续每日服用他达拉非，因为尚未确定长期服用的安全性。同时，因为他达拉非的作用经常持续超过一天。

用于老年男性

老年人无须调整剂量。

用于肾功能不全的男性

对于轻至中度肾功能不全的患者无须调整剂量。对于重度肾功能不全的患者，最大推荐剂量为10mg。（详见“药代动力学”）

用于肝功能不全的男性

本品的推荐剂量为10mg，在进行性生活之前服用，不受进食的影响。关于重度肝功能不全（Child-Pugh 分级 C）患者使用他达拉非的临床安全性信息有限；如果对此类患者开处方，需要处方医生对每位患者进行认真的利益/风险评估。尚无肝功能不全的患者服用高于10mg剂量的数据。（“注意事项”及“药代动力学”）

用于糖尿病的患者

糖尿病患者无须调整剂量。

用于儿童和青少年

18岁以下者不得服用本品。

【不良反应】

最常见的不良反应是头痛和消化不良。这些报告的不良反应是一过性的、且一般为轻度或者是中度的。75岁以上患者的不良反应数据非常有限。

下列表格包含了为申请注册进行的安慰剂对照临床试验中按需给予和每日给予他达拉非的不良反应。上市后按需要给予他达拉非的不良反应同时包含在内。

不良反应

频率定义：非常常见（ $\geq 1/10$ ），常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ），不常见（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ），罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ），非常罕见（ $< 1/10,000$ ）和未知（在注册临床试验中不包含的事件，并且不能从上市后的自发报告中评估）。

非常常见 ($\geq 1/10$)	常见 ($\geq 1/100$ 至 <1/10)	不常见 ($\geq 1/1000$ 至 <1/100)	罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 <1/1,000)	未知
系统器官分类：免疫系统异常				
		过敏反应		
系统器官分类：神经系统异常				
头痛	头晕		卒中 ¹ ，昏厥，短暂性脑缺血发作 ¹ ，偏头痛	癫痫发作，短暂性遗忘症

系统器官分类：眼异常				
		视觉模糊 眼痛感觉 眼睑肿胀 结膜充血	视野缺失	非动脉性前部缺血性视神经病变（NAION），视网膜血管闭塞
系统器官分类：耳及迷路异常				
				突发性耳聋 ²
系统器官分类：心血管系统异常				
	心悸	心动过速	心肌梗死	不稳定心绞痛、室性心律不齐
系统器官分类：血管异常				
	面部潮红	低血压（在他达拉非用于已经服用抗高血压药的患者中，这种报道更常见），高血压		
系统器官分类：呼吸系统，胸部及纵隔异常				
	鼻充血	鼻出血		
系统器官分类：胃肠道异常				
消化不良	腹痛、胃-食道反流			
系统器官分类：皮肤和皮下组织异常				
		皮疹， 荨麻疹， 多汗		Steven-Johnson 综合症，剥脱性皮炎
系统器官分类：骨骼肌，结缔组织和骨异常				
	背痛 肌痛			
系统器官分类：生殖系统和乳腺异常				
			持续勃起	异常勃起
系统器官分类：全身及给药部位异常				
		胸痛 ¹	面部水肿	心源性猝死 ¹

- (1) 报道发生这些不良反应的大部分患者本身已有心血管危险因素。
- (2) 所有的 PDE5 抑制剂，包括他达拉非，在临床试验及上市后监察中有少数突然听力减退或缺失的报告。

在每日一次给予他达拉非的病人中，相对于安慰剂组心电图异常比例有微小的升高，主要为窦性心动过缓。这些心电图异常绝大多数与不良反应无关联。

【禁忌】

已知对他达拉非及其处方中的成分过敏的患者不得服用本品。

临床研究表明他达拉非可以增强硝酸盐类药物的降压作用。这被认为是硝酸盐类药物和他达拉非共同作用于一氧化氮 / cGMP 通路的结果。因此，正在服用任何形式的硝酸盐类药物的患者禁止服用本品。（详见“**药物相互作用**”）

性生活给心脏病患者带来潜在的心脏风险。因此，勃起功能障碍的治疗药物，包括他达拉非在内，不应用于建议不宜进行性生活的心脏病患者。对已患有心脏病的患者，医生应考虑性生活潜在的

心脏风险。

已进行的临床试验不包括下列心血管疾病患者，因此这些人群严禁服用他达拉非：

- 在最近 90 天内发生过心肌梗塞的患者
- 不稳定型心绞痛或在性交过程中发生过心绞痛的患者
- 在过去 6 个月内达到纽约心脏病协会诊断标准 2 级或超过 2 级的心衰患者
- 尚未控制的心律失常、低血压 (<90/50mmHg)，或尚未控制的高血压患者
- 最近 6 个月内发生过中风的患者

既往有非动脉性前部缺血性视神经病变 (NAION) 导致一侧视力缺失的患者禁用他达拉非，无论这种情况是否与之前暴露于 PDE5 抑制剂相关。

【注 意 事 项】

在考虑给予药物治疗之前，应当先询问病史和对患者进行体检，以诊断是否患有男性勃起功能障碍和确定可能的未知病因。

因为心血管病的发病几率与性行为有一定程度的相关，所以医生在对男性勃起功能障碍患者进行治疗以前应当考虑患者的心血管健康状况。由于他达拉非具有使血管扩张的特性，所以会导致血压轻度的、短暂的降低（见“**药理毒理**”），这种特性可能增强硝酸盐的降压效果（见“**禁忌**”）。

严重的心血管事件，包括心肌梗塞、心源性猝死、不稳定心绞痛、室性心律不齐、中风、短暂脑缺血发作、胸痛、心悸以及心动过速在临床试验和上市后都有报道。发生上述这些情况的患者大多数都在服药前已有心血管病因素。然而，目前尚不能确定这些事件是否与这些危险因素、他达拉非、性生活，或它们的共同作用相关。

视力缺陷和非动脉性前部缺血性视神经病变 (NAION) 被报告与服用他达拉非和其它 PDE5 抑制剂相关。应告知患者如果发生突然的视力缺陷，应停止使用他达拉非并立刻咨询医生。

关于重度肝功能不全 (Child-Pugh 分级 C) 患者使用本品的临床安全性信息有限；如果对此类患者开处方，需要处方医生对每位患者进行认真的个体利益/风险评估。

应告知患者勃起时间超过 4 小时或更长时须立即求治。如果阴茎异常勃起未能得到及时治疗，可能导致阴茎组织破坏并永久性丧失勃起能力。

以下患者应慎用勃起功能障碍治疗药物，包括他达拉非：阴茎解剖异常的患者（如阴茎成角、海绵体纤维化或 Peyronie 病），或容易发生异常勃起的患者（如镰状细胞贫血、多发性骨髓瘤或白血病）。

阴茎勃起功能障碍的诊断应包括明确潜在的病因并在适当的评估后再确定相应的治疗。至于本品对有过盆腔手术的患者和未保留神经的前列腺根治术的患者是否有效，目前还不清楚。

正在使用 α （1）受体阻滞剂，如多沙唑嗪的患者，如联合使用本品，在一些患者可能导致症状性低血压（详见“**药物相互作用**”）。所以，不推荐他达拉非与 α 受体阻滞剂联合使用。

如果给正在使用强效的CYP3A4抑制剂（如：利托那韦、沙奎那韦、酮康唑、伊曲康唑、红霉素）的患者开他达拉非处方，应特别注意。因为已经发现他达拉非与此类药物联合使用，可以增加他达拉非的暴露量（AUC）（详见“**药物相互作用**”）

本品和其他勃起功能障碍治疗合用的安全性和疗效尚未研究。因此，不推荐此类合用。

本品包含乳糖一水合物，不能用于下列患者：遗传性半乳糖不耐受的患者，或者半乳糖分解酶缺乏的患者，或者葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者。

他达拉非对驾驶和操作机器的能力无影响或可以忽略。尚未进行对这种潜在影响的特别研究。尽管在临床试验中安慰剂和他达拉非组报告的眩晕频率相似，患者在驾车和操作机器前仍应知晓自己对他达拉非的反应。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品不用于妇女。未在妊娠妇女中进行他达拉非的研究。动物研究没有表明本品对妊娠，胚胎/胎儿发育以及分娩和出生后发育有直接或间接的有害影响。

【儿童用药】

18岁以下者不得服用本品。

【老年者用药】

健康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非清除率较低，使得AUC比19-45岁的健康受试者高25%。这一年龄的影响无临床意义，且无须调整剂量。

【药物相互作用】

下述的相互作用研究中使用了10mg和/或20mg他达拉非。由于研究中使用的剂量是10mg他达拉非，因此临床上使用较大剂量时，不能完全排除临床上发生有关的药物相互作用。

其他药物对他达拉非的作用

他达拉非主要通过CYP3A4代谢。与单用他达拉非的AUC值和C_{max}相比，CYP3A4的选择性抑制剂酮康唑（每天200mg）可使他达拉非（10mg）的暴露量（AUC）增加2倍，C_{max}增加15%。酮康唑（每天400mg）可使他达拉非（20mg）的暴露量（AUC）增加4倍，C_{max}增加22%。蛋白酶抑制剂利托那韦（200mg，每天2次）是CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19和CYP2D6抑制剂，可使他达拉非（20mg）的暴露量（AUC）增加2倍，对C_{max}没有影响。尽管尚未进行特殊的相互作用研究，其他的蛋白酶抑制剂，

如沙奎那韦和其他 CYP3A4 抑制剂，如红霉素、甲红霉素、伊曲康唑以及柚子汁等都有可能增加他达拉非在血浆中的浓度。所以无法预测的不良反应的发生率可能会增加。

运输因子（例如 P-糖蛋白）对他达拉非的分布的作用还不清楚。因此有可能发生运输因子的抑制剂所导致的药物的相互作用。

与单用他达拉非（10mg 剂量）的 AUC 值相比，CYP3A4 的诱导剂利福平可降低他达拉非的 AUC 至 88%。据此推测，与其他 CYP3A4 的诱导剂的联合应用也可以减少血浆中他达拉非的浓度，如：苯巴比妥、苯妥英、酰胺咪嗪。

他达拉非对其它药物的作用

临床研究显示，他达拉非（10mg 和 20mg）可增强硝酸盐类药物的降压作用。因此，正在服用任何形式的硝酸盐类药物的患者禁止服用本品（见“禁忌”）。基于一项在 150 名受试者中进行的临床研究结果，每天在不同时间给予他达拉非 20mg，持续 7 天和舌下含服硝酸甘油 0.4mg，这种相互作用持续超过 24 小时，给予他达拉非最后一个剂量 48 小时后不再会有相互作用。因此，对于给予任何剂量（2.5mg-20mg）他达拉非的患者，仅在治疗危及生命的情况时考虑给予硝酸盐类药物，否则应至少在使用他达拉非最后一个剂量之后的 48 小时再考虑给予硝酸盐。并且基于这种情况，只能在有严密的医疗监控和适当的血液动力学检测下才可以给予硝酸盐类药物。

临床药理学研究验证了他达拉非增强抗高血压药的降压作用的潜力。对主要的抗高血压药物种类进行了研究，包括钙离子通道阻滞剂（氨氯地平）、血管紧张素转移酶（ACE）抑制剂（依那普利）、 β 肾上腺受体拮抗剂（美托洛尔）、噻嗪类利尿剂（苄氟噻嗪）、血管紧张素 II 受体抑制剂（不同类型和剂量，单独或与噻嗪类、钙通道阻滞剂、 β 受体拮抗剂、和/或 α 受体抑制剂合用）。他达拉非（血管紧张素 II 受体抑制剂的研究剂量为 10mg，氨氯地平的研究剂量为 20mg）与上述任何一种药物均无临床意义的相互作用。在另一项临床药理研究中，对他达拉非（20mg）和 4 类抗高血压药物联合使用进行研究。使用多种抗高血压药物的受试者，活动后血压变化表现出与血压控制程度相关联。在这方面，血压得到良好控制的参加研究的受试者，血压下降很小，与健康受试者相近。血压没有得到控制的受试者，血压下降很大，虽然这种下降在大多数受试者中表现与低血压症状无关。一般而言，在同时使用抗高血压药物的患者中，他达拉非 20mg 促使血压下降（ α 受体阻滞剂除外-见后文-）是很少或不可能有临床相关性。III 期临床研究信息的分析显示，给予他达拉非的患者联合使用或不使用抗高血压药物，在不良事件方面没有区别。但是，应告知正在使用抗高血压药物的患者，联合使用有降低血压的可能性。

联合使用他达拉非（20mg）和多沙唑啉（8mg/天）（一种 α -肾上腺受体抑制剂）使多沙唑啉的降压作用增强，这种效果在首次剂量 12 小时后仍然存在并在 24 小时后大致消失。在联合用药中，具有临床显著意义的立位血压降低的患者更多。有报道患者发生眩晕，但没有晕厥的报道。没有对低剂量的多沙唑啉进行研究。因此不推荐他达拉非和 α -受体抑制剂联合用药。在一个在 18 位健康受试者中进行的临床试验中，他达拉非（10mg 和 20mg）没有对由于坦洛新（一种选择性的 α （1A）-肾上

腺受体抑制剂)引起的血压改变有显著的作用。尚不明确这种作用是否适用于其他 α (1A) -肾上腺受体抑制剂。

酒精浓度(平均最大血液浓度 0.08%)不受同时服用他达拉非(10mg 或 20mg)的影响。与酒精同时服用 3 小时后,他达拉非的浓度无变化。以最大酒精吸收率的方式给予酒精(前一天晚上禁食直至给予酒精 2 小时后),他达拉非(20mg)没有表现出因酒精(0.7g/kg 或 40%酒精(伏特加酒)给予一名 80kg 的男性大约 180ml)诱发的增加平均血压的下降。但在一些受试者观察到体位性眩晕和直立性低血压。但他达拉非与低剂量的酒精(0.6g/kg)联合使用,没有观察到低血压,眩晕的发生频率与单独使用酒精时相近。酒精对认知功能的影响不因联合使用他达拉非(10mg)而增加。

他达拉非已被证实可以导致口服乙炔基雌二醇后其生物利用度增加。可以推测他达拉非也能导致口服应用的叔丁喘宁生物利用度增加,但是这种临床效应目前尚不清楚。

在临床药理学试验中,把他达拉非(10mg)与茶碱(一种非选择性的磷酸二酯酶抑制剂)一起应用,没有发现药代动力学上的相互作用。唯一的药代动力学的影响就是使心率轻微增加(3.5 次/分钟)。尽管这种效应很小并且在这个临床试验中没有显著意义,在联用时仍应予以考虑。尚未进行他达拉非与降糖药的联合应用时的相互作用的研究。

他达拉非不会对经 CYP450 酶亚族代谢清除的药物产生有临床意义的抑制和诱导。研究证实他达拉非不会对下述 CYP450 酶亚族产生抑制或诱导: CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9 和 CYP2C19。

他达拉非(10mg 和 20mg)对 S-华法令或 R-华法令(CYP2C9 的底物)的分布(AUC)不会产生有临床意义的影响;他达拉非对华法令诱导的凝血酶原时间的变化也无影响。

他达拉非(10mg 和 20mg)不增强乙酰水杨酸导致的出血时间延长。

未进行与糖尿病治疗药物间相互作用的研究。

【药物过量】

在健康受试者单次剂量高达 500mg,患者每日多次服药总剂量曾达 100mg,其不良事件与较低剂量时类似。如发生药物过量,应采用标准的支持治疗。血液透析对他达拉非的清除帮助不大。

【临床试验】

在 22 项最长为期 24 周、涉及超过 4000 例病人的临床研究中,已经评估了他达拉非对治疗勃起功能障碍的疗效和安全性。按需服用直至每日一次服用他达拉非,已经显示可以改善患有勃起功能障碍(ED)男性的勃起功能。

试验设计 - 他达拉非在一般 ED 人群中进行了 7 项为期 12 周的随机、多中心、双盲、安慰剂平行对照的以疗效和安全性作为主要评价指标的研究。其中 2 项在美国进行,其他 5 项在美国以外的中心进行。另外进行的 2 项试验涉及 ED 病人合并糖尿病以及在保留双侧神经的前列腺切除术后继发的 ED。

在这 7 项研究中，按需要服用他达拉非，剂量范围 2.5—20 毫克，最多每日一次。病人可以自由选择服药时间和进行性活动之间的间隔。对进食和饮酒没有限制。

对他达拉非治疗 ED 的疗效评价采用了几种评估工具。3 个主要的评价指标为：国际勃起功能评分（IIEF）中的勃起功能部分（EF），性接触情况（SEP）中的问题 2 和问题 3。IIEF 是一种对过去 4 周进行的回顾性评估的问卷，在无治疗基线期结束时和随机后每次访视时进行。IIEF 中的 EF 部分总分为 30 分，分数越高，则勃起功能越好。SEP 是病人记录在试验期间每次性活动的日记。SEP 的问题 2 是“您是否能将您的阴茎插入到性伴侣的阴道内？”SEP 问题 3 是“您阴茎勃起的时间是否足以完成成功的性交？”对每个病人阴茎插入阴道内（SEP 问题 2）和维持勃起完成性交（SEP 问题 3）的成功的总体百分比进行统计。

试验结果 -

针对美国 ED 人群的试验 - 2 项主要的疗效和安全性试验共包含了 402 例 ED 的男性，平均年龄 59 岁（27—87 岁）。该人群中 78% 为白种人，14% 为黑人，7% 为西班牙裔，1% 为其他种族；这些病人包含不同严重程度、不同病因（器质性、功能性、混合性）的 ED，以及合并多种疾病，包括糖尿病、高血压和其他心血管疾病。多数（90% 以上）的病人 ED 病史在一年以上。第一项研究（A 研究）主要在一些学术研究中心进行，第二项研究（B 研究）则主要在一些社区的泌尿科诊所内进行。在每一项研究中均显示，20 毫克他达拉非对改善 3 个主要疗效指标均显示了显著的临床和统计学意义（见表 1）。他达拉非的疗效不随时间而减弱。

表 1. 在美国进行的 2 项试验中，主要疗效指标的平均终点值以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂	A 研究 他达拉非 20 毫克		B 研究 安慰剂	他达拉非 20 毫克	
	N=49	N=146	P 值	N=48	N=159	P 值
EF 部分的评分						
终点值	13.5	19.5		13.6	22.5	
和基线相比的变化值	-0.2	6.9	<.001	0.3	9.3	<.001
阴茎插入阴道（SEP 问题 2）						
终点值	39%	62%		43%	77%	
和基线相比的变化值	2%	26%	<.001	2%	32%	<.001
维持勃起（SEP 问题 3）						
终点值	25%	50%		23%	64%	
和基线相比的变化值	5%	34%	<.001	4%	44%	<.001

针对美国以外 ED 人群的试验 - 共有 5 项针对美国之外的 ED 人群的疗效和安全性的研究，病人总数为 1112 例，平均年龄为 59 岁（21—82 岁）。该人群中 76% 为白种人，1% 为黑种人，3% 为西班牙裔，20% 为其他种族；这些病人包含不同严重程度、不同病因（器质性、功能性、混合性）的 ED，以及合并多种疾病，包括糖尿病、高血压和其他心血管疾病。多数（90% 以上）的病人 ED 病史在一年以

上。在这 5 项研究中，5 毫克、10 毫克和 20 毫克他达拉非对改善 3 个主要疗效指标均显示了显著的临床和统计学意义（见表 2、3、4）。他达拉非的疗效不随时间而减弱。

表 2. 在美国之外进行的 5 项主要试验中，IIEF 的 EF 部分评分平均终点值以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂	他达拉非 5 毫克	他达拉非 10 毫克	他达拉非 20 毫克
C 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	15.0[0.7]	17.9[4.0]	20.0[5.6]	
		P=.006	P<.001	
D 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	14.4[1.1]	17.5[5.1]	20.6[6.0]	
		P=.002	P<.001	
E 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	18.1[2.6]		22.6[8.1]	25.0[8.0]
			P<.001	P<.001
F 研究*				
终点值(和基线相比的变化值)	12.7[-1.6]			22.8[6.8]
				P<.001
G 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	14.5[-0.9]		21.2[6.6]	23.3[8.0]
			P<.001	P<.001

* F 研究的治疗期为 6 个月

表 3. 在美国之外进行的 5 项试验中，SEP 问题 2（您是否能够将您的阴茎插入到性伴侣的阴道内？）的平均基线后成功率以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂	他达拉非 5 毫克	他达拉非 10 毫克	他达拉非 20 毫克
C 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	49%[6%]	57%[15%]	73%[29%]	
		P=.063	P<.001	
D 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	46%[2%]	56%[18%]	68%[15%]	
		P=.008	P<.001	
E 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	55%[10%]		77%[35%]	85%[35%]
			P<.001	P<.001
F 研究*				
终点值(和基线相比的变化值)	42%[-8%]			81%[27%]
				P<.001
G 研究				
终点值(和基线相比的变化值)	45%[-6%]		73%[21%]	76%[21%]
			P<.001	P<.001

* F 研究的治疗期为 6 个月

表 4. 在美国之外进行的 5 项试验中，SEP 问题 3（您阴茎勃起的时间是否足以完成成功的性交？）的平均基线后成功率以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂	他达拉非 5 毫克	他达拉非 10 毫克	他达拉非 20 毫克
C 研究				
终点值 (和基线相比的变化值)	26%[4%]	38%[19%]	58%[32%]	
		P=.040	P<.001	
D 研究				
终点值 (和基线相比的变化值)	28%[4%]	42%[24%]	51%[26%]	
		P<.001	P<.001	
E 研究				
终点值 (和基线相比的变化值)	43%[15%]		70%[48%]	78%[50%]
			P<.001	P<.001
F 研究*				
终点值 (和基线相比的变化值)	27%[1%]			74%[40%]
				P<.001
G 研究				
终点值 (和基线相比的变化值)	32%[5%]		57%[33%]	62%[29%]
			P<.001	P<.001

* F 研究的治疗期为 6 个月

此外，与服用安慰剂的病人相比，服用他达拉非的所有严重程度的 ED 患者，在 EF 部分的评分、SEP 问题 2 和问题 3 的成功率、以及病人报告的勃起功能均有改善。

因此，所有 7 项研究均显示，通过 IIEF 问卷和 SEP 日记测量，他达拉非显著改善了患者获得充分勃起以使阴茎可以插入阴道内，并且保持足够长时间的勃起以完成成功的性交的能力。

对合并糖尿病的 ED 病人的疗效-他达拉非对治疗合并糖尿病的 ED 病人有效。合并糖尿病的 ED 病人也被包括在这 7 项疗效研究的一般 ED 人群 (N=235) 以及一项专门评估合并 1 型或 2 型糖尿病的 ED 病人 (N=216) 的研究中。

在这项随机、安慰剂对照、双盲、平行设计的前瞻性研究中，通过 IIEF 问卷和 SEP 日记问题 2 和问题 3 的测量，也证实了他达拉非对勃起功能有临床意义上和统计学显著的改善（见表 5）。

表 5: 在一项 ED 病人合并糖尿病的试验中，主要疗效指标的平均终点值以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂	他达拉非 10 毫克	他达拉非 20 毫克	P 值
	(N=71)	(N=73)	(N=72)	
EF 部分的分数				
终点值 (和基线相比的变化值)	12.2[0.1]	19.3[6.4]	18.7[7.3]	<.001
阴茎的插入 (SEP 问题 2)				
终点值 (和基线相比的变化)	30%[-4%]	57%[22%]	54%[23%]	<.001

值)				
维持勃起 (SEP 问题 3)				
终点值 (和基线相比的变化值)	20%[2%]	48%[28%]	42%[29%]	<.001

对根治性前列腺切除术后病人继发的 ED 的疗效—他达拉非对治疗双侧保留神经的根治性前列腺切除术后病人继发的 ED 有效。在该人群中进行的一项随机、安慰剂对照、双盲、平行设计的前瞻性研究 (N=303) 中, 通过 IIEF 问卷和 SEP 日记问题 2 和问题 3 的测量, 也证实了他达拉非对勃起功能有临床意义上和统计学显著的改善 (见表 6)。

表 6. 在一项对保留双侧神经的根治性前列腺切除术后继发 ED 的病人的试验中, 主要疗效指标的平均终点值以及和基线相比的平均变化值

	安慰剂 (N=102)	他达拉非 20 毫克 (N=201)	P 值
EF 部分的分数			
终点值 (和基线相比的变化值)	13.3[1.1]	17.7[5.3]	<.001
阴茎的插入 (SEP 问题 2)			
终点值 (和基线相比的变化值)	32%[2%]	54%[22%]	<.001
维持勃起 (SEP 问题 3)			
终点值 (和基线相比的变化值)	19%[4%]	41%[23%]	<.001

关于确定对他达拉非最佳使用的研究—有多项研究的目的是确定他达拉非在治疗 ED 时的最佳使用。其中的一项研究确定了患者在服药后 30 分钟内成功勃起的百分比。在这项随机、安慰剂对照、双盲试验中, 共 223 例患者被随机分配到安慰剂组、他达拉非 10 毫克组或 20 毫克组。通过秒表计时, 病人记录了服药后到获得成功勃起的时间。成功勃起的定义为在 4 次性尝试中至少获得一次勃起, 并可成功性交。在 30 分钟时或之前, 安慰剂组、10 毫克组和 20 毫克组分别有 35% (26/74)、38% (28/74) 和 52% (39/75) 的病人报告了如上定义的成功勃起。

有 2 项研究评估了他达拉非在服药后特定时间点的疗效, 特别在服药后 24 小时和 36 小时。

在第一项研究中, 共有 348 例病人被随机分配到安慰剂组或他达拉非 20 毫克组。病人被鼓励进行 4 次性交尝试, 2 次在服药后 24 小时, 2 次在服药后 36 小时。结果显示安慰剂和他达拉非组在每个预先确定的时间点均有显著差异。在 24 小时的时间 (22—26 小时), 53/144 (37%) 的安慰剂组病人报告至少有 1 次成功性交, 他达拉非 20 毫克组则为 84/138 (61%)。在 36 小时的时间点 (33—39 小时), 49/133 (37%) 的安慰剂组病人报告至少有一次成功性交, 他达拉非 20 毫克组则为 88/137 (64%)。

在第二项研究中, 共有 483 例病人被随机分配到 6 个组之一: 3 个不同剂量组 (安慰剂组、他达拉非 10 毫克或 20 毫克组) 的病人被要求在两个不同的时间点 (服药后 24 和 36 小时) 尝试性交。病人被鼓励在指定剂量和指定时间进行 4 次独立的尝试。在本研究中得到的结果显示, 安慰剂组和他达拉非组在每一指定的时间点均有显著统计学差异。在 24 小时的时间点, 安慰剂组、10 毫克他达拉非

组和 20 毫克他达拉非组的平均每个病人成功性交占有所有尝试的百分比分别为 42%、56%和 67%。在 36 小时的时间点，安慰剂组、10 毫克他达拉非组和 20 毫克他达拉非组的平均每个病人成功性交占有所有尝试的百分比分别为 33%、56%和 62%。

【药 理 毒 理】

药物治疗组：药物用于勃起功能障碍（ATC 编码 G04BE）。

他达拉非是环磷酸鸟苷 (cGMP) 特异性磷酸二酯酶 5 (PDE5) 的选择性、可逆性抑制剂。当性刺激导致局部释放一氧化氮，PDE5 受到他达拉非抑制，使阴茎海绵体内 cGMP 水平提高。这导致平滑肌松弛，血液流入阴茎组织，产生勃起。如无性刺激，他达拉非不发生作用。

体外研究显示他达拉非是 PDE5 的选择性抑制剂。PDE5 是存在于阴茎海绵体平滑肌、血管和内脏平滑肌、骨骼肌、血小板、肾脏、肺和小脑内的一种酶。他达拉非对 PDE5 的作用比对其他磷酸二酯酶的作用强。他达拉非对 PDE5 的作用比对心脏、脑、血管、肝和其他脏器中发现的 PDE1、PDE2、PDE4 等的作用强 10,000 倍以上。他达拉非对 PDE5 的作用比对心脏、血管中发现的 PDE3 的作用强 10,000 倍以上。对 PDE5 的选择性超过 PDE3 很重要，因为 PDE3 与心肌收缩力有关。此外，他达拉非对 PDE5 的作用强度是对 PDE6 的约 700 倍，后者存在于视网膜，参与光传导。他达拉非对 PDE5 的作用强度比对 PDE7-10 高 10,000 倍以上。

1054 名患者在家参与的三项研究确定了患者对他达拉非的反应时间。与安慰剂相比，本品被证实服药后短至 16 分钟，长达 36 小时内对勃起功能、进行成功性交的能力、达到和维持成功性交的勃起的能力均有统计学意义上的显著改善。

与安慰剂比较，健康受试者服用他达拉非后卧位收缩压和舒张压（平均最大降幅分别为 1.6/0.8mmHg）和在站立位收缩压和舒张压（平均最大降幅分别为 0.2/4.6mmHg）均无显著差别，心率无显著变化。

在评价他达拉非对视觉影响的研究中，使用 Farnsworth-Munsell 100-hue 颜色试验未发现色觉分辨能力（蓝/绿色）的损害。这一结果与他达拉非对 PDE6 的亲合力低于 PDE5 是一致的。在所有临床试验中，对颜色视觉变化的报告罕见（<0.1%）。

在男性中进行了两项试验，每天服用他达拉非 10mg 和 20mg，连续 6 个月，来研究他达拉非对精子生成的影响。结果表明，精子浓度减少 50%甚至更多的男性比例，他达拉非与安慰剂相比没有明显差别。另外，与安慰剂相比，在精子数量、精子形态、精子活力等方面，任何一种剂量的他达拉非都没有明显的副作用。然而，在一项研究中，每天服用本品 10mg，连续 6 个月，结果显示，与安慰剂相比，试验组精子浓度有所减低。但是在每天服用他达拉非 20mg 连续 6 个月的实验中没有发现这一结果。另外，与安慰剂相比，每天服用本品 10mg 或 20mg，不会影响睾丸酮、成黄体激素和滤泡刺激激素的平均浓度。长期服用的结果尚未确定。

在总共 3250 名患者参加的 16 个临床试验评估了他达拉非 2-100mg 剂量的效果。这些勃起功能障碍患者有不同的严重程度(轻度、中度和重度)、病因、年龄(21-86 岁)和种族。绝大多数患者报告患勃起功能障碍至少 1 年。在一般人群的初始疗效研究中,有 81%的患者报告他达拉非改善了勃起,对照组是 35%,(轻度、中度和重度分别为 86%、83%和 72%,而对照组分别为 45%,42%和 19%)。在初始疗效研究中,用本品治疗的患者 75%性交尝试取得了成功,而服用安慰剂后,只有 32%是成功的。

基于传统的药理学安全性、致畸性、致癌性和生殖毒性的研究,临床前资料显示他达拉非对人体没有特殊危害。

给予小鼠或大鼠最高剂量 1000mg/kg/天的他达拉非,未见致畸、胚胎毒性或胎儿毒性。在大鼠围产期及产后发育的研究中,观测不到效应的剂量是 30 mg/kg/天。给予怀孕的大鼠相同剂量,其 AUC 是人类服用 20mg 的剂量 AUC 的 18 倍。

没有发现雌性、雄性大鼠的生育功能受损。给予狗他达拉非以 25 mg/kg/天的剂量甚至更多(比人 20 mg/kg/天的剂量至少多 3 倍的 AUC [3.7-18.6]),连续 6-12 个月,发现有的狗的曲细精管上皮细胞发生退化,并由此导致的精子生成数量出现降低。

【药代动力学】

吸收

他达拉非于口服后快速吸收,服药后中位时间 2 小时达到平均最大观测血浆浓度(C_{max})。口服本品后的绝对生物利用度尚未明确。

他达拉非的吸收率和程度不受食物的影响,所以本品可以与或不与食物同服。服药时间(早晨或晚上)对吸收率和程度没有临床意义的影响。

分布

平均分布容积约 63 升,说明他达拉非分布进入组织。在治疗浓度,血浆内 94%的他达拉非与蛋白结合。蛋白结合不受肾功能损害的影响。

在健康受试者,仅有不到 0.0005%服药剂量的药物出现在精液内。

生物转化

他达拉非主要由细胞色素 P450(CYP)3A4 异构体代谢。主要的循环代谢产物是葡萄糖醛酸甲基儿茶酚。这一代谢产物对 PDE5 的作用比他达拉非至少弱 13,000 倍。因此,在观察到的代谢产物浓度不具有临床活性。

清除

在健康受试者口服他达拉非平均清除率为 2.5L/hr,平均半衰期为 17.5 小时。他达拉非主要以无活性的代谢产物形式排泄,主要从粪便(约 61%的剂量),少部分从尿中排出(约 36%的剂量)。

线性/非线性

在健康受试者，他达拉非的药代动力学的时间和剂量呈线性关系。在 2.5-20mg 剂量范围以上，AUC 随剂量成比例地提高。每日用药一次，在 5 天内达到稳态血药浓度。

勃起功能障碍患者人群测得的药代动力学特性与无勃起功能障碍的受试者相似。

特殊人群

老年人

健康老年受试者(65 岁或以上)口服他达拉非清除率较低，使得 AUC 比 19-45 岁的健康受试者高 25%。这一年龄的影响无临床意义，且无须调整剂量。

肾功能不全患者

在单剂量他达拉非（5-20mg）临床药理学研究中，他达拉非的暴露量（AUC）在轻度（肌酐清除率 51-80ml/min）或中度（肌酐清除率 31-50ml/min）肾功能不全患者和终末期肾病使用透析的患者中大约增加一倍。在血液透析的患者中观察到，C_{max} 比健康受试者高 41%。血液透析对他达拉非的清除影响不大。

肝功能不全患者

在轻度和中度肝功能损害受试者(Child-Pugh A 和 B 级)，他达拉非的 AUC 与健康受试者相似。因此无须调整剂量。关于重度肝功能不全（Child-Pugh 分级 C）患者使用本品的临床安全性信息有限；如果对此类患者开处方，需要处方医生对每位患者进行认真的利益/风险评估。对肝功能不全的患者每日服用超过 10mg 他达拉非的情况，目前尚无资料。

糖尿病患者

糖尿病患者他达拉非的 AUC 比健康受试者约低 19%。尽管存在这一差别，但无须调整剂量。

【贮藏】 室温保存

【包装】 铝塑包装，1 片 /盒，2 片/盒，4 片/盒，8 片/盒

【有效期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20070112

【进口药品注册证号】

1 片，8 片/盒：H20080110

2 片，4 片/盒：H20080109

【生产企业】

生产厂：**Lilly del Caribe Inc.**

生产厂地址: **Puerto Rico Industrial Park 12.6 KM 65th Infantry Road Carolina , PUERTO RICO(波多黎各)**

包装厂: **LILLY,S.A**

包装厂地址: **Avda de Ia Industria,30 28108 Alcobendas MADRID,SPAIN(西班牙)**

国内联系电话: **021- 23021100**