

核准日期：2006 年 11 月 14 日

修改日期：2007 年 4 月 6 日，2008 年 8 月 4 日，2009 年 11 月 16 日，2010 年 7 月 29 日，2013 年 3 月 29 日，2013 年 5 月 17 日，2014 年 10 月 31 日，2015 年 3 月 14 日，2016 年 1 月 13 日，2016 年 2 月 2 日，2016 年 12 月 21 日，2017 年 1 月 18 日，2017 年 5 月 26 日，2017 年 10 月 3 日，2018 年 8 月 21 日，2019 年 5 月 10 日，2019 年 12 月 25 日，2020 年 9 月 1 日

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

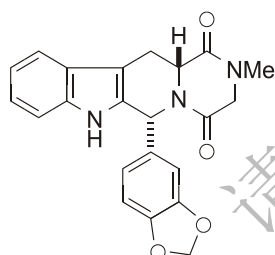
【成份】

本品主要成份为他达拉非。

化学名称：

6-（1, 3-苯并间二氧戊环-5-基）-2, 3, 6, 7, 12, 12a-六氢化-2-甲基，（6R, 12aR）-吡嗪并[1'2'：1, 6]吡啶并[3, 4-b]吡啶-1, 4-二酮

化学结构式：



分子式：C₂₂H₁₉N₃O₄

分子量：389.41

【性状】

2.5mg 片为淡橙黄色，杏仁状，一面标有“C 2 1/2”字样。

5mg 片为黄色，杏仁状，一面标有“C 5”字样。

10mg 片为黄色，杏仁状，一面标有“C 10”字样。

20mg 片为黄色，杏仁状，一面标有“C 20”字样。

【适应症】

治疗勃起功能障碍（ED，Erectile Dysfunction）。

治疗勃起功能障碍（ED）合并良性前列腺增生（BPH，Benign Prostatic Hyperplasia）的症状和体征。

【规格】

（1）2.5mg （2）5mg （3）10mg （4）20mg

【用法用量】

服用他达拉非片不受进食影响。

不要掰开他达拉非片，本品需整片服用。

勃起功能障碍

按需服用他达拉非片

- 对于大多数患者，按需服用他达拉非片的推荐起始剂量为10mg，在进行性生活之前服用。
- 依据个体的疗效和耐受性不同，可将剂量增加到 20mg 或降低至 5mg。对大多数患者推荐的最大服药频率为每日一次。
- 与安慰剂相比，按需服用他达拉非片能在长达 36 小时内改善勃起功能。因此，在推荐患者以最佳方式服用他达拉非片时，应考虑此因素。

每日一次服用他达拉非片

- 每日一次服用他达拉非片的推荐起始剂量为 2.5mg，每天在大约相同时间服用，无需考虑何时进行性生活。
- 依据个体的疗效和耐受性不同，可将每日一次服用他达拉非片的剂量增加至 5mg。

应根据患者具体情况权衡风险获益，选择适宜的治疗方案。

勃起功能障碍合并良性前列腺增生

每日一次服用他达拉非片，推荐剂量为 5 mg，每天大约在同一时间服用，无需考虑何时进行性生活。

特殊人群用药

肾损害

按需服用他达拉非片

- 肌酐清除率为 30~50 mL/min：建议起始剂量为 5mg，每日不超过一次，最大剂量为 10mg，每 48 小时不超过 1 次。肌酐清除率<30 mL/min 或血液透析：最大剂量为 5 mg，每 72 小时不超过 1 次（见【注意事项】）。

每日一次服用他达拉非片

勃起功能障碍

- 肌酐清除率<30 mL/min 或血液透析：不建议每日一次服用他达拉非片（见【注意事项】）。

勃起功能障碍合并良性前列腺增生

- 肌酐清除率 30 ~ 50 mL/min：尚无中国人群数据。
- 肌酐清除率<30 mL/min 或血液透析：不建议每日一次服用他达拉非片（见【注意事项】）。

肝损害

按需服用他达拉非片

- 轻度或中度（Child Pugh 分级 A 或 B）：他达拉非片剂量不应超过 10 mg，每日一次。尚未在肝损害患者中对每日一次服用他达拉非片进行广泛的评估，因此，应慎用。
- 重度（Child Pugh 分级 C）：不建议使用他达拉非片（见【注意事项】）。

每日一次服用他达拉非片

- 轻度或中度（Child Pugh 分级 A 或 B）：尚未在肝损害患者中对每日一次服用他达拉非片进行广泛的评估。因此，如需对这些患者处方每日一次服用他达拉非片，建议谨慎。
- 重度（Child Pugh 分级 C）：不建议使用他达拉非片（见【注意事项】）。

老年人

对于年龄>65 岁的患者，无需调整剂量。

合并用药

硝酸盐类药物

严禁与任何形式的硝酸盐类药物进行合并用药（见【禁忌】）。

α -受体阻滞剂

ED-当他达拉非片与 α -受体阻滞剂合并用药时，接受 α -受体阻滞剂治疗的患者应达稳定后，再开始他达拉非片治疗，并从推荐的最低剂量开始（见【注意事项】、【药物相互作用】及【药理毒理】）。

BPH-不推荐他达拉非片与 α -受体阻滞剂合并用药治疗良性前列腺增生。（见【注意事项】，【药物相互作用】及【药理毒理】）。

CYP3A4(Cytochrome P450 3A4)抑制剂

按需服用他达拉非片

对于正在合并使用CYP3A4强抑制剂，如酮康唑或利托那韦的患者，他达拉非片的最大推荐剂量为10 mg，不超过每72小时1次（见【注意事项】及【药物相互作用】）。

每日一次服用他达拉非片

对于正在合并使用CYP3A4强抑制剂，如酮康唑或利托那韦的患者，推荐剂量为不超过2.5 mg（见【注意事项】及【药物相互作用】）。

【不良反应】

临床研究经验

因为开展临床试验的条件差异较大，因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物的临床试验的发生率相比，也可能无法反映实践中观察到的发生率。

在全球的临床试验中，共有超过9000名男性服用了他达拉非。在每日一次服用他达拉非片的试验中，分别有1434，905和115名患者接受了为期至少6个月、1年和2年的治疗。对于按需服用他达拉非片，分别有超过1300和1000名受试者，接受了至少6个月和1年的治疗。

按需服用他达拉非片治疗ED

在持续12周的8项主要的安慰剂对照3期研究中，平均年龄为59岁（范围为22~88），接受他达拉非10 mg或20 mg治疗的患者因不良事件导致的终止率为3.1%，与之相比，接受安慰剂治疗的患者为1.4%。

在安慰剂对照临床试验中按建议剂量给药，按需服用他达拉非片发生如下不良反应（见表1）。

表 1：在按需服用他达拉非片治疗 ED 开展的 8 项主要的安慰剂对照 3 期研究中（包括一项在糖尿病患者中进行的研究），发生率在他达拉非片（10 或 20 mg）治疗组为 $\geq 2\%$ ，且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=476)	他达拉非 5 mg (N=151)	他达拉非 10 mg (N=394)	他达拉非 20 mg (N=635)
头痛	5%	11%	11%	15%
消化不良	1%	4%	8%	10%
背痛	3%	3%	5%	6%
肌痛	1%	1%	4%	3%
鼻充血	1%	2%	3%	3%
潮红 ^a	1%	2%	3%	3%
肢体痛	1%	1%	3%	3%

^a 潮红包括：面潮红和潮红

每日一次服用他达拉非片治疗 ED

在持续 12 或 24 周的 3 项安慰剂对照 3 期研究中，平均年龄为 58 岁（范围为 21~82），接受他达拉非治疗的患者因为不良事件导致的终止率为 4.1%，与之相比，安慰剂治疗的患者为 2.8%。

在持续 12 周的临床试验中报告了以下不良反应（见表 2）：

表 2：在每日一次服用他达拉非片治疗 ED 开展的 3 项为期 12 周的主要的安慰剂对照 3 期研究中（包括一项在糖尿病患者中进行的研究），发生率在他达拉非片每日一次给药（2.5 或 5 mg）治疗组为 $\geq 2\%$ ，且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应。

不良反应	安慰剂 (N=248)	他达拉非 2.5 mg (N=196)	他达拉非 5 mg (N=304)
头痛	5%	3%	6%
消化不良	2%	4%	5%
鼻咽炎	4%	4%	3%
背痛	1%	3%	3%
上呼吸道感染	1%	3%	3%
潮红	1%	1%	3%
肌痛	1%	2%	2%
咳嗽	0%	4%	2%
腹泻	0%	1%	2%
鼻充血	0%	2%	2%
肢体疼痛	0%	1%	2%
尿路感染	0%	2%	0%
胃食管反流病	0%	2%	1%
腹痛	0%	2%	1%

一项 24 周安慰剂对照的 3 期临床研究报告了以下不良反应（见表 3）：

表 3：在每日一次服用他达拉非片治疗 ED 开展的 1 项 24 周安慰剂对照 3 期研究中，发生率在他达拉非片每日一次给药（2.5 或 5 mg）治疗组为≥2%，且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应

不良事件	安慰剂 (N=94)	他达拉非 2.5 mg (N=96)	他达拉非 5 mg (N=97)
鼻咽炎	5%	6%	6%
胃肠炎	2%	3%	5%
背痛	3%	5%	2%
上呼吸道感染	0%	3%	4%
消化不良	1%	4%	1%
胃食管反流病	0%	3%	2%
肌痛	2%	4%	1%
高血压	0%	1%	3%
鼻充血	0%	0%	4%

每日一次服用他达拉非片治疗 ED 合并 BPH

在持续 12 周的 3 项安慰剂对照临床试验中（其中 2 项在 BPH 患者中开展，1 项在 ED 合并 BPH 患者中开展），平均年龄为 63 岁（范围：44~93 岁），接受他达拉非治疗的患者因为不良事件导致的终止率为 3.6%，与之相比，安慰剂治疗的患者为 1.6%。他达拉非治疗组中至少 2 例患者报告的导致终止试验的不良反应包括头痛、上腹痛和肌痛。报告了以下不良反应（参见表 4）。

表 4：在持续 12 周的安慰剂对照的 3 项临床研究中（包括 2 项每日一次服用他达拉非片治疗 BPH 以及 1 项每日一次服用他达拉非片治疗 ED 合并 BPH），发生率在用他达拉非片每日一次给药（5 mg）治疗组为≥1%，且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=576)	他达拉非 5 mg (N=581)
头痛	2.3%	4.1%
消化不良	0.2%	2.4%
背痛	1.4%	2.4%
鼻咽炎	1.6%	2.1%
腹泻	1.0%	1.4%
肢体疼痛	0.0%	1.4%
肌痛	0.3%	1.2%
头晕	0.5%	1.0%

此外，他达拉非片治疗 BPH 或 ED 合并 BPH 的对照临床试验中报告的发生频率较低的不良反应（<1%）包括：胃食管反流病、上腹痛、恶心、呕吐、关节痛和肌肉痉挛。

背痛和肌痛的发生率参见表 1 至表 4。在他达拉非的临床药理学试验中，背痛或肌痛一般发生在给药后 12~24 小时，通常在 48 小时内得以缓解。他达拉非治疗引起的背痛/肌痛的特点是，弥散性的双下腰、臀部、大腿或胸腰部肌肉不适，卧位时加重。一般而言，发生的疼痛严重程度为轻度或中度，无需治疗即可缓解，但是也有较低发生率的严重背痛报告（所有报告<5%）。如果需要进行治疗，对乙酰氨基酚或非甾体抗炎

药一般是有效的；然而，少数需要治疗的受试者，采用了弱麻醉剂（如可待因）。总体而言，按需服用他达拉非片的所有受试者中，约有0.5%因为背痛/肌痛而终止治疗。在为期1年的开放扩展研究中，分别有5.5%和1.3%的患者报告了背痛和肌痛。诊断检验，包括炎症、肌肉损伤和肾损伤的测定表明，没有具有医学意义的病理基础。每日一次服用他达拉非片治疗ED、BPH和ED合并BPH的发生率参见表2、3和4。在每日一次服用他达拉非片的研究中，背痛和肌痛的不良反应一般为轻度或中度，在针对所有适应症的各项研究中的终止率<1%。

在所有按需服用他达拉非片治疗ED的安慰剂对照临床试验中，65岁及以上的患者服用他达拉非片时出现腹泻的频率更高（2.5%的患者）。

在所有他达拉非片的研究中，色觉变化的报告是罕见的（<0.1%的患者）。

以下小节中指出了在每日一次或按需服用他达拉非片的对照临床试验中，报告的其他较为少见（<2%）的不良事件。这些事件与他达拉非片的因果关系并不明确。这份列表中未包括极轻微的事件，与药物无明确关系的事件，以及不准确无意义的报告。

全身——无力，面部水肿，疲劳，疼痛，外周性水肿

心血管——心绞痛，胸痛，低血压，心肌梗死，直立性低血压，心悸，昏厥，心动过速

消化——肝功能检查异常，口干，吞咽困难，食管炎，胃炎，r-谷氨酰转移酶（GGTP, Gamma Glutamyl Transpeptidase）升高，稀便，恶心，上腹痛，呕吐，胃食管反流病，痔疮出血，直肠出血

肌肉骨骼——关节痛，颈痛

神经——头晕，感觉减退，失眠，感觉异常，嗜睡，眩晕

肾脏和泌尿——肾损害

呼吸——呼吸困难，鼻出血，咽炎

皮肤和附件——瘙痒，皮疹，出汗

眼部——视觉模糊，色觉改变，结膜炎（包括结膜充血），眼痛，流泪增加，眼睑肿胀

耳部——听力突然降低或丧失，耳鸣

泌尿生殖——勃起增加，自发性阴茎勃起

上市后经验

他达拉非片批准上市之后发现了以下的不良反应。由于这些不良反应是在不确定规模的人群中自发报告的，因此并不能可靠的估算其发生率或建立与药物暴露水平的因果关系。选择这些事件的原因包括严重性、报告频率、缺乏明确的其他原因或上述原因都有。

心血管和脑血管——严重的心血管事件，包括心肌梗死，心源性猝死，卒中，胸痛，心悸，以及心动过速，在上市后有报道与服用他达拉非有时间关系。其中大多数患者（并非所有患者）原本就有心血管风险因素。据报告，很多事件发生于性生活过程中或之后不久，很少发生在服药后但未进行性生活。其他则是在服用他达拉非片进行性生活后数小时到数天后报告的。不能确定这些事件是否与他达拉非片、性生活、患者原有的心血管疾病这些因素的共同作用或其他因素有直接关系（见【注意事项】）。

全身——超敏反应，包括荨麻疹，斯约二氏综合征，以及剥脱性皮炎。

神经——偏头痛，癫痫，以及癫痫发作，短暂性遗忘症

眼部——视野缺失，视网膜静脉闭塞，视网膜动脉闭塞

非动脉性前部缺血视神经病变（NAION, Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy），是视力减退包括永久性失明的一项原因，在上市后罕见与磷酸二酯酶5（PDE 5, Phosphodiesterase 5）抑制剂，包括与他达拉非片有时间关系的报告。这些患者大多数（但并非全部）原来就有发生NAION的解剖学或血管风险因素，包括但不限于：杯盘较小（“视神经盘拥挤”），年龄超过50岁，糖尿病，高血压，冠心病，高脂血症以及吸烟（见【注意事项】）。

耳部——在上市后报告了突发性听力减低或丧失的病例，与使用PDE5抑制剂，包括他达拉非片有时间关系。在某些病例中报告了医学条件或其他因素可能引起耳部的不良事件。在多数病例中，医疗随访信息有限。不能确定这些事件是否与使用他达拉非片，患者原有的丧失听力的风险因素，与这些因素的共同作用或其他因素有直接关系（见【注意事项】）。

泌尿生殖——持续勃起（见【注意事项】）。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者禁用。

硝酸盐类药物

正在服用任何形式的硝酸盐类药物，无论是定期和/或间歇性给药的患者，严禁服用他达拉非片。临床药理学研究表明，他达拉非片可增强硝酸盐类药物的降压作用（见【药理毒理】）。

超敏反应

已知对他达拉非严重过敏的患者不得服用他达拉非片。有超敏反应的报告，包括斯约二氏综合征和剥脱性皮炎（见【不良反应】）。

鸟苷酸环化酶（GC, Guanylate Cyclase）刺激剂

正在使用GC刺激剂（如利奥西呱）的患者不得服用他达拉非片。PDE5抑制剂，包括他达拉非片，可能会加强GC刺激剂的降压效果。

【注意事项】

勃起功能障碍和良性前列腺增生的评价应当包括适当的医学评估确定可能的未知病因，以及治疗选择。

在处方他达拉非片之前，需要注意：

心血管

因为心脏风险与性行为有一定程度的相关，所以医生应当考虑患者的心血管健康状况。因此，勃起功能障碍的治疗，包括他达拉非片，不得用于因原有的心血管状况不建议进行性行为的男性。在性行为开始时出现症状的患者，应当建议其避免进行性行为，并立即求治。

医生应与患者讨论，如果他们在服用他达拉非片后，出现了需要硝酸甘油治疗的心绞痛时，应当采取的措施。服用他达拉非片的患者，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片最后一个剂量之后的48小时再考虑给予硝酸盐类药物。即使在这种情况下，只有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。因此，在服用他达拉非片后发生心绞痛的患者，应立即求治（见【禁忌】）。

左心室流出道梗阻的患者（例如，主动脉瓣狭窄和先天性肥厚性主动脉瓣下狭窄），可能对血管扩张剂，包括PDE5抑制剂的作用特别敏感。

在他达拉非片的临床安全性和有效性试验中，未包括以下心血管疾病患者人群，因此在获得进一步信息之前，他达拉非片不建议用于以下患者：

- 至少 90 天内曾发生心肌梗死
- 不稳定心绞痛或曾在性交过程中发生心绞痛
- 过去 6 个月内曾发生纽约心脏学会制定的 2 级或更高级别的心力衰竭
- 未控制的心律失常，低血压（<90/50 mm Hg）或未控制的高血压
- 过去 6 个月内曾发生卒中

与其他PDE5抑制剂相同，他达拉非具有轻微的全身血管扩张作用，可能会导致一过性的血压降低。在一项临床药理学研究中，相对于安慰剂，健康受试者服用他达拉非20 mg引起仰卧位血压降低的平均最大值为1.6/0.8 mm Hg（见【药理毒理】）。虽然这一作用对大多数患者不会造成影响，但在处方他达拉非片之前，医生应慎重考虑原本患有心血管疾病的患者，是否会受到他达拉非血管扩张作用的不良影响。血压自主控制严重受损的患者，可能对血管扩张剂，包括PDE5抑制剂的作用特别敏感。

每日一次服用他达拉非片可能发生的药物相互作用

医生应当注意，每日一次服用他达拉非片能够产生持续的血浆他达拉非的浓度，在评价与药物（如硝酸盐类药物， α -受体阻滞剂，抗高血压药物以及CYP3A4强抑制剂）或与大量饮酒可能发生的相互作用时，应当考虑到这一点。

长时间勃起

这类药物，罕见超过4小时的长时间勃起以及持续勃起症（痛性勃起超过6小时）。如果不及时治疗持续勃起症，可能会对勃起组织造成不可逆的伤害。勃起超过4小时的患者，无论是否有痛感，都应当赴急诊就医。

对具有易发生持续勃起症的因素（如镰状细胞性贫血，多发性骨髓瘤或白血病），或阴茎存在解剖学缺陷（如异常弯曲，海绵体纤维化，或阴茎硬结症）的患者，应慎用他达拉非片。

眼部反应

医生应建议患者，如果突然发生了单眼或双眼视力丧失，应当立即停用所有的5型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂包括他达拉非片，并就医。这样的事件可能是非血管性前部缺血性视神经病变（NAION）的症状，NAION是一种罕见情况，是视力降低，包括永久性失明的原因之一，在所有PDE5抑制剂上市后均有罕见的报告。据文献报道，在年龄 ≥ 50 的男性中，NAION的年发生率为2.5-11.8/100000。一项观察性的交叉设计病例研究评估了在NAION发作前（5个半衰期内）立刻使用PDE5抑制剂类药物与更早使用PDE5抑制剂的NAION发作的风险。结果表明，NAION的风险增加约2倍，风险估计为2.15（95%CI 1.06, 4.34）。一项类似研究所报告的结果与此一致，风险评估为2.27（95% CI 0.99, 5.20）。在这些研究中，其他NAION的风险因素（如视盘“拥挤”）也可能导致NAION的发作。

但无论是上市后罕见的报告还是在这些观察性研究中PDE5抑制剂与NAION的相关

性均未证明使用PDE5抑制剂与NAION存在因果关系（见【不良反应】）。

医生应该考虑PDE5抑制剂的使用是否会对具有潜在NAION风险因素的患者造成不良影响。有过NAION病史的人，其NAION再次发作的风险会增加。所以，这些患者应该谨慎使用PDE5抑制剂，包括他达拉非片；且应该在预期获益大于风险的情况下使用这类药物。与一般人群相比，低视神经杯/盘比值的人也被认为具有较高的NAION风险；但是尚没有足够的证据来支持这种异常情况用于未来PDE5抑制剂包括他达拉非片使用者的筛查。

临床试验中未包括患有遗传性视网膜退化症，包括色素性视网膜炎的患者，不建议在这些患者中使用他达拉非片。

突发性听力丧失

如果突然发生听力减退或听力丧失，医生应建议患者停止服用PDE5抑制剂，包括他达拉非片，并且立即就医。这些事件可能会伴随耳鸣和头晕，与服用PDE5抑制剂，包括他达拉非片有时间关系。不能确定这些事件是否与使用PDE5抑制剂或其他因素有直接关系（见【不良反应】）。

α -受体阻滞剂和抗高血压药

医生应与患者讨论他达拉非片会增强 α -受体阻滞剂和抗高血压药物的降血压作用的可能性（见【药物相互作用】和【药理毒理】）。

PDE5抑制剂与 α -受体阻滞剂合并用药时应谨慎。PDE5抑制剂，包括他达拉非片，以及 α -肾上腺素受体阻滞剂都是具有降血压作用的血管舒张剂。当血管舒张剂合用时，会对血压产生叠加作用。在某些患者中，这两种药物合用可以使血压显著降低（见【药理毒理】和【药物相互作用】），这可能会导致症状性低血压（如昏厥）。应考虑以下情况：

ED

- 患者使用 PDE5 抑制剂前，接受 α -受体阻滞剂治疗的情况应稳定。已证实在 α -受体阻滞剂单用时血流动力学不稳定的患者，在合用 PDE5 抑制剂时发生症状性低血压的风险会升高。
- 接受 α -受体阻滞剂治疗情况稳定的患者，应当从推荐的最低剂量开始 PDE5 抑制剂治疗。
- 已经服用最佳剂量的 PDE5 抑制剂的患者， α -受体阻滞剂应从最低剂量开始治疗。在服用 PDE5 抑制剂时，逐步增加 α -受体阻滞剂剂量，可能会使血压进一步降低。
- PDE5 抑制剂和 α -受体阻滞剂合用的安全性，可能会受到其他因素的影响，包括血管内血容量不足，以及其他抗高血压药物。

（见【用法用量】和【药物相互作用】）。

BPH

- α -受体阻滞剂与他达拉非片合并用药治疗 BPH 的有效性尚未经过充分研究，而且由于这两种药物合并用药的潜在血管扩张作用会导致血压降低，所以不建议他达拉非片与 α -受体阻滞剂联合用药治疗 BPH。
- 在开始每日一次服用他达拉非片治疗 BPH 之前，正在接受 α -受体阻滞剂治疗 BPH 的患者至少应当停用一天 α -受体阻滞剂。

肾损害

按需服用他达拉非片

肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 或接受透析的终末期肾病患者，他达拉非片的剂量限制在 5 mg ，每72小时不超过1次。肌酐清除率 $30\sim 50\text{ mL/min}$ 的患者，他达拉非片的起始剂量应为 5 mg ，每日不超过1次，最大剂量限制在 10mg ，每48小时不超过一次（见【用法用量】）。

每日一次服用他达拉非片

ED

因为他达拉非的暴露（AUC, Area Under Curve）会增加，而临床经验有限，以及透析并不能影响清除率，对肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 的患者不建议每日一次服用他达拉非片。

ED 合并 BPH

由于他达拉非的暴露量（AUC）增加、临床经验有限以及透析不能影响清除率，所以肌酐清除率 $<30\text{ mL/min}$ 的患者不建议每日一次服用他达拉非片。尚无肌酐清除率为 $30\sim 50\text{ mL/min}$ 的中国患者数据。

肝损害

按需服用他达拉非片

轻度或中度肝损害的患者，他达拉非片的剂量不能超过 10 mg 。重度肝损害的患者没有足够的信息，因此不建议使用他达拉非片（见【用法用量】）。

每日一次服用他达拉非片

未在轻度或中度肝损害患者中对每日一次服用他达拉非片进行广泛的评价。因此，若对这些患者处方每日一次服用他达拉非片，建议应谨慎。重度肝损害的患者没有足够的信息，因此不建议使用他达拉非片（见【用法用量】）。

酒精

患者应当了解酒精和PDE5抑制剂他达拉非片都是轻度的血管扩张剂。与轻度血管扩张剂合用时，其各自的降血压作用都可能会升高。因此，医生应当告知患者，大量饮酒（如5个单位或更多）合并他达拉非片可能会增加直立性体征和症状的可能性，包括心率加快，直立血压降低，头晕及头痛（见【用法用量】和【药理毒理】）。

与细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)强抑制剂合用

他达拉非片主要通过肝脏的CYP3A4进行代谢。服用CYP3A4强抑制剂，如利托那韦，酮康唑和伊曲康唑的患者，他达拉非片按需服用的剂量限制为 10 mg ，每72小时不超过1次（见【药物相互作用】）。合用CYP3A4强抑制剂和每日一次服用他达拉非片的患者，他达拉非片的剂量不得超过 2.5 mg （见【用法用量】）。

与其他 PDE5 抑制剂或勃起障碍治疗合用

尚未对他达拉非片和其他PDE5抑制剂或勃起障碍治疗合用的安全性和有效性进行研究。告知患者不要同时使用他达拉非片和其他PDE5抑制剂。

对出血的影响

体外研究证实了他达拉非是PDE5的选择性抑制剂。PDE5是在血小板中发现的。他达拉非 20 mg 与阿司匹林合并给药时，相对于阿司匹林单用并不会延迟出血时间。对出血异常或显著活动性消化性溃疡的患者尚无服用他达拉非片的经验。尽管他达拉非

片没有延长健康受试者的出血时间，患有出血异常或显著活动性消化性溃疡的患者用药时应谨慎，并进行谨慎的风险-受益评估。

对患者进行性传播疾病的劝告

他达拉非片并不能对性传播疾病产生保护。告诫患者应对性传播疾病，包括人类免疫缺陷病毒（HIV, Human Immunodeficiency Virus）采取保护性措施。

在开始治疗 BPH 前考虑其他泌尿系统疾病

在开始使用他达拉非片治疗BPH之前，应该考虑可能会引起类似症状的其他泌尿系统疾病。此外，前列腺癌和BPH可能会同时存在。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

风险总结

他达拉非不用于女性。目前尚无孕妇使用他达拉非的数据，无法了解任何与药物有关的不良发育结果风险。在动物生殖研究中，在器官发生期经口给予剂量最高为人体最大推荐剂量（MRHD，Maximum Recommended Human Dose，20 mg/天）11倍的他达拉非对妊娠大鼠或小鼠没有产生不良的发育影响（见以下数据）。

动物数据—

动物生殖研究表明，在器官形成期内经口给予妊娠大鼠或小鼠他达拉非，暴露水平达到推荐的最大人类剂量（MRHD，20mg/天）的11倍，没有致畸性、胚胎毒性或胎仔毒性的证据。在一项产前/产后发育研究中，给予母体他达拉非的剂量按AUC达到MRHD的10倍以上时，出生后幼仔的生存期有所降低。根据AUC，在剂量超过MRHD的16倍时，发生了母体毒性的症状。存活的胎仔具有正常的发育和生殖表现（见【药理毒理】）。

另一项剂量水平为 60、200 和 1000 mg/kg 的大鼠出生前和出生后发育研究观察到，出生后幼仔的生存期降低。母体毒性的未见反应剂量（NOEL，No Observed Effect Level）为每日 200 mg/kg，而发育毒性的未见反应剂量为每日 30 mg/kg。该剂量的暴露水平分别约是 MRHD 20 mg 时人体 AUC 的 16 倍和 10 倍。

他达拉非和/或其代谢产物可以透过大鼠胎盘，导致胎仔暴露。

哺乳期妇女

风险总结

他达拉非片不能用于女性。没有关于他达拉非和/或其代谢产物在人乳中分泌、对母乳喂养儿童的影响或对母乳产生量的影响信息。他达拉非和/或其代谢产物在哺乳期大鼠的乳汁中可检出，浓度大约是血浆浓度的2.4倍。

生育期男性和女性

不孕

根据3项成年男性研究的数据，在10 mg他达拉非给药6个月的研究和20 mg他达拉非给药9个月的研究中，他达拉非均降低了精子浓度。而在另一项他达拉非20 mg给药6个月的研究中没有观察到这种作用。不论他达拉非10 mg或20 mg对睾酮、促黄体生成激素或促卵泡激素的平均浓度均无不良影响。前两项研究中精子浓度降低的临床意义尚不明确，也没有研究评价他达拉非对男性生育力的影响。

在动物研究中，在犬中观察到精子发生减少，但在大鼠中未观察到这种现象。

【儿童用药】

他达拉非片不用于儿童患者。18岁以下的患者尚未建立安全性和有效性。

【老年用药】

在他达拉非临床研究的受试者总人数中，约有19%为65岁及以上的患者，2%为75岁或以上患者。在他达拉非治疗BPH的临床研究（包括ED合并BPH）的受试者总人数中，约有40%为65岁及以上的患者，10%为75岁及以上的患者。在这些临床试验中，年龄较大的受试者（>65和≥75岁），与较年轻的受试者（≤65岁）相比，没有观察到有效性或安全性的总体差异。然而，在所有按需服用他达拉非片治疗ED的安慰剂对照临床研究中，65岁及以上的患者服用他达拉非片时出现腹泻的频率更高（2.5%的患者）（见【不良反应】）。无需根据年龄调整剂量。但应考虑某些年龄较大的个体对药物更为敏感（见【药理毒理】）。

【药物相互作用】

与他达拉非片发生药代动力学相互作用的可能性

硝酸盐类药物——临床药理学研究表明，他达拉非片可增强硝酸盐类药物的降压作用，因此正在服用任何形式有机硝酸盐类药物的患者严禁服用他达拉非片。对于服用他达拉非片的患者，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片最后一个剂量之后的48小时再考虑给予硝酸盐类药物。即使在这种情况下，只有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（见【禁忌】、【用法用量】及【药理毒理】）。

α -受体阻滞剂——当PDE5抑制剂与 α -受体阻滞剂合并用药时，应谨慎。PDE5抑制剂，包括他达拉非片，以及 α -肾上腺素受体阻滞剂都是具有降血压作用的血管舒张剂。当血管舒张剂合用时，可能对血压产生叠加作用。对他达拉非与多沙唑啉、坦索罗辛或阿夫唑啉合用的临床药理学进行了研究（见【注意事项】、【用法用量】及【药理毒理】）。

抗高血压药——PDE5抑制剂，包括他达拉非，是轻度的系统血管扩张剂。为评估他达拉非对特定的抗高血压药物（胺碘酮，血管紧张素II受体阻断剂，苧氟噻嗪，依那普利和美托洛尔）的降血压作用的影响，进行了临床药理学研究。他达拉非与这些药物合用后，相对于安慰剂，血压略有降低（见【注意事项】及【药理毒理】）。

酒精——酒精和PDE5抑制剂他达拉非都是轻度的血管扩张剂。轻度血管扩张剂合用时，其各自的降血压作用都可能会升高。大量饮酒（如5个单位或更多）合并他达拉非片可能会增加直立性体征和症状的可能性，包括心率加快，直立性血压降低，头晕及头痛。他达拉非不影响酒精的血浆浓度，酒精也不影响他达拉非的血浆浓度（见【注意事项】及【药理毒理】）。

其他药物对他达拉非片的作用（见【用法用量】及【注意事项】）

抗酸剂——抗酸剂（氢氧化镁/氢氧化铝）与他达拉非同时给药时会降低他达拉非的表观吸收速率，但他达拉非的AUC没有影响。

H₂拮抗剂（如尼扎替丁）——与尼扎替丁合并给药后，胃pH值显著升高，对药代动力学没有显著影响。

细胞色素P450抑制剂——他达拉非片是CYP3A4的底物，主要由CYP3A4代谢。研究表明抑制CYP3A4的药物会增加他达拉非的暴露水平。

CYP3A4（如酮康唑）——相对于他达拉非20 mg单独给药，CYP3A4的强效选择性抑制剂酮康唑（400 mg/天）能使他达拉非20 mg单次给药的AUC增加312%， C_{max} (Maximum observed plasma concentration)增加22%。相对于他达拉非10 mg单独给药，酮康唑（200 mg/天）能使他达拉非10 mg单次给药的AUC增加107%， C_{max} 增加15%（见【用法用量】）。

尽管未对特定的相互作用进行研究，其他CYP3A4抑制剂，如红霉素，伊曲康唑和葡萄柚果汁，也可能会增加他达拉非的暴露水平。

HIV蛋白酶抑制剂——利托那韦（500 mg或600 mg，每天两次达稳态），是CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，和CYP2D6的抑制剂，相对于20 mg他达拉非单次给药，能使他达拉非20 mg单次给药的AUC增加32%， C_{max} 降低30%。利托那韦（200 mg每天两次），相对于他达拉非20 mg单用，能使他达拉非20 mg单次给药的AUC增加124%， C_{max} 无变化。尽管尚未对特定的相互作用进行研究，其他HIV蛋白酶抑制剂也很可能会增加他达拉非的暴露水平（见【用法用量】）。

细胞色素P450诱导剂——研究表明，能够诱导CYP3A4的药物，可以降低他达拉非的暴露水平。

CYP3A4（如利福平）——利福平（600 mg/天），是CYP3A4诱导剂，与他达拉非10 mg单独给药相比，能使他达拉非的AUC降低88%， C_{max} 降低46%。尽管未对特定的相互作用进行研究，其他CYP3A4诱导剂，如卡马西平，苯妥英和苯巴比妥，也可能会降低他达拉非的暴露水平。无需调整剂量。他达拉非与利福平或其他CYP3A4诱导剂同时给药导致的暴露水平降低，会降低每日一次服用他达拉非片的疗效，而疗效降低的幅度是未知的。

他达拉非片对其他药物的作用

阿司匹林 — 他达拉非不会增强阿司匹林引起的出血时间延长。

细胞色素P450底物— 对经细胞色素P450（CYP）同功酶代谢的药物，预期他达拉非片不会对其清除率具有临床显著性的抑制或诱导。研究表明，他达拉非不会抑制或诱导P450同功酶CYP1A2，CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，和CYP2E1。

CYP1A2（如茶碱）— 他达拉非对茶碱的药代动力学没有显著影响。他达拉非与茶碱合并给药时，会轻微增加茶碱引起的心率加快（3次/分钟）。

CYP2C9（如华法令）—他达拉非对S-华法令或R-华法令的AUC无显著影响，对华法令引起的凝血酶原时间的改变也无影响。

CYP3A4（如咪达唑仑或洛伐他汀） — 他达拉非对咪达唑仑或洛伐他汀的AUC无显著影响。

P-糖蛋白（如地高辛）— 他达拉非（40 mg每日一次）联合给药10天，在健康受试者中对地高辛（0.25 mg/天）的稳态药代动力学无显著影响。

【药物过量】

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

【临床试验】

以下数据均来自国外试验。

按需服用他达拉非片

在 22 项最长期为 24 周、涉及超过 4000 例患者的临床研究中，评估了他达拉非对治疗勃起功能障碍的有效性和安全性。按需服用（最多每日一次服用）他达拉非，显示可以改善患有勃起功能障碍（ED）男性的勃起功能。

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有效性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 患者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，按需服用他达拉非片，剂量范围 2.5~20mg，最多每日一次。患者可以自由选择服药时间和进行性活动时间之间的间隔。对进食和饮酒没有限制。

对他达拉非片治疗 ED 的有效性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, International Index of Erectile Function）中的勃起功能部分（EF, Erectile Function），性生活日记（SEP, Sexual Encounter Profile）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 是患者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？”对每个患者阴茎插入阴道内（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。

美国 ED 人群的试验结果——在美国 2 项主要的有效性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；这些患者包含不同严重程度、不同病因（器质性、心理性、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）的患者 ED 病史在一年以上。A 研究主要在一些学术研究中心进行，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，20mg 他达拉非片对改善 3 个主要有效性指标均显示了显著的临床和统计学意义（见表 5）。他达拉非片的疗效不随时间而减弱。

表 5：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

有效性指标	研究 A			研究 B		
	安慰剂 (N=49)	他达拉非片 20 mg (N=146)	P 值	安慰剂 (N=48)	他达拉非片 20 mg (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

针对美国以外一般ED人群的试验——共有5项针对美国之外的一般ED人群的有效性和安全性的研究，患者总数为1112例，平均年龄为59岁（21~82岁）。该人群中76%为白种人，1%为黑人，3%为西班牙裔，20%为其他种族；这些患者包含不同严重程度、不同病因（器质性、心理性、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，5mg、10mg和20mg他达拉非片对改善3个主要有效性指标均显示了显著的临床和统计学意义（见表6、7、8）。他达拉非片的疗效不随时间而减弱。

表 6：在美国之外进行的 5 项主要试验中，一般 ED 人群的 IIEF 的 EF 部分评分平均终点值和基线相比的平均变化值

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

^a F 研究的治疗期为 6 个月

表 7：在美国之外进行的 5 项关键性试验的一般 ED 人群中，SEP 问题 2（您是否能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

主要试验	安慰剂	他达拉非片 5 mg	他达拉非片 10 mg	他达拉非片 20 mg
C研究				

终点值（和基线相比的变化值）	49% [6%]	57% [15%] <i>p</i> =.063	73% [29%] <i>p</i> <.001	
D研究				
终点值（和基线相比的变化值）	46% [2%]	56% [18%] <i>p</i> =.008	68% [15%] <i>p</i> <.001	
E研究				
终点值（和基线相比的变化值）	55% [10%]		77% [35%] <i>p</i> <.001	85% [35%] <i>p</i> <.001
F研究^a				
终点值（和基线相比的变化值）	42% [-8%]			81% [27%] <i>p</i> <.001
G研究				
终点值（和基线相比的变化值）	45% [-6%]		73% [21%] <i>p</i> <.001	76% [21%] <i>p</i> <.001

^a F 研究的治疗期为 6 个月

表 8：在美国之外进行的 5 项关键性试验的一般 ED 人群中，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

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

^a F 研究的治疗期为 6 个月

此外，与服用安慰剂的患者相比，服用他达拉非片的所有严重程度的 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 项主要研究均显示，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患者的疗效——他达拉非片对治疗合并糖尿病的ED患者有效。合并糖尿病的ED病人也被包括在这7项有效性研究的一般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，也证实了他达拉非片对勃起功能有临床意义上和统计学显著的改善（见表9）。

表 9：在一项 ED 病人合并糖尿病的试验中，主要有效性指标的平均终点值以及和基线相比的平均变化值

有效性指标	安慰剂 (N=71)	他达拉非片 10 mg (N=73)	他达拉非片 20 mg (N = 72)	P值
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（和基线相比的变化值）	30% [-4%]	57% [22%]	54% [23%]	<.001
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患者继发的ED的疗效——他达拉非片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，也证实了他达拉非片对勃起功能有临床意义上和统计学显著的改善（见表10）。

表 10：在一项对保留双侧神经的根治性前列腺切除术后继发 ED 的患者的试验中，主要有效性指标的平均终点值以及和基线相比的平均变化值

有效性指标	安慰剂 (N=102)	他达拉非片 20 mg (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片最佳使用的研究——有多项研究的目的是确定他达拉非片在治疗 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、他达拉非片 10mg 组或 20mg 组。通过秒表计时，患者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、10mg 组和 20mg 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片在服药后特定时间点的有效性，特别在服药后 24 小时和 36 小时。

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

在第二项研究中，共有 483 例患者被随机分配到 6 个组之一：3 个不同剂量组（安慰剂组、他达拉非片 10 或 20mg 组）的患者被要求在两个不同的时间点（服药后 24 和 36 小时）尝试性交。患者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片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、10mg 和 20mg 他达拉非片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、10mg 和 20mg 他达拉非组的平均每个患者成功性交占有所有尝试的百分比分别为 33%、56% 和 62%。

每日服用他达拉非片治疗 ED

在 2 项为期 12 周的临床试验中和 1 项为期 24 周的临床试验中，已对他达拉非片每日一次给药治疗勃起障碍的有效性和安全性进行了评估，这些试验总共涉及 853 例患者。在具有 ED 的患者中，已发现他达拉非片每日一次给药可有效改善勃起功能。

在 2 项分别为期 12 周和 24 周的、随机、多中心、双盲、安慰剂对照、平行分组设计、主要有效性和安全性试验中，已在一般 ED 人群中对 he 达拉非片进行了评估。其中一项试验是在美国开展的，一项是在美国之外的试验中心开展的。在合并糖尿病的 ED 患者中，开展了另外一项有效性和安全性试验。他达拉非片为每日一次给药，剂量范围为 2.5~10 mg。没有限制食物和酒精摄入。没有限制相对于患者给药时间的性活动时间。一般 ED 人群中的试验结果——在美国的主要有效性和安全性试验中，总计纳入了 287 例患者，平均年龄为 59 岁（范围为 25~82 岁）。该人群中 86% 为白人，6% 为黑人，6% 为西班牙裔，2% 为其他种族，该人群中包括了不同严重程度和不同病因（器质性、心理性、混和性）的 ED 患者，患者具有多种伴随疾病，包括糖尿病、高血压和其他心血管疾病。多数 (>96%) 患者报告的 ED 持续时间至少为 1 年。

在美国之外开展的主要有效性和安全性试验中，纳入了 268 例患者，平均年龄为 56 岁（范围为 21~78 岁）。该人群中 86% 为白人，3% 为黑人，0.4% 为西班牙裔，10% 为其他种族，该人群中包括了不同严重程度和不同病因（器质性、心理性、混和性）的 ED 患者，患者具有多种伴随疾病，包括糖尿病、高血压和其他心血管疾病。93% 的患者报告的 ED 持续时间至少 1 年。

在每项试验中，没有考虑给药时间与性活动之间的关系，根据 IIEF 问卷的 EF 部分和 SEP 日记的问题 2 和问题 3 测量，他达拉非片可改善勃起功能，具有临床意义和统计学意义（见表 11）。在指导下服用时，他达拉非片可有效改善勃起功能。

在 6 个月的双盲试验中，他达拉非片的治疗效果没有随时间延长而降低。

表 11：两项他达拉非片每日一次给药试验中，主要有效性变量的平均终点及相对于基线平均变化

评价指标	H 研究 ^a				I 研究 ^b		
	安慰剂 (N=94)	他达拉 非片 2.5 mg (N=96)	他达拉 非片 5 mg (N=97)	P 值	安慰剂 (N = 54)	他达拉非片 5 mg (N=109)	P 值
EF 部分的分数							
终点值	14.6	19.1	20.8		15.0	22.8	
和基线相比的变化值	1.2	6.1 ^c	7.0 ^c	<.001	0.9	9.7 ^c	<.001
阴茎的插入(SEP问题2)							
终点值	51%	65%	71%		52%	79%	
和基线相比的变化值	5%	24% ^c	26% ^c	<.001	11%	37% ^c	<.001
维持勃起 (SEP问题3)							
终点值	31%	50%	57%		37%	67%	
和基线相比的变化值	10%	31% ^c	35% ^c	<.001	13%	46% ^c	<.001

^a 在美国开展的 24 周研究

^b 在美国之外开展的 12 周研究

^c 与安慰剂相比具有统计学显著差异

合并糖尿病ED患者的有效性结果——在合并糖尿病的ED患者中，他达拉非片每日一次给药可有效治疗ED。在2个试验的总体人群中，均纳入了合并糖尿病的患者 (N=79)。在第3项随机、多中心、双盲、平行分组设计试验中，仅纳入了合并1型或2型糖尿病的患者(N=298)。在第3项试验中，根据 IIEF 问卷的EF部分和SEP日记的问题2和问题3测量，他达拉非片可改善勃起功能，具有临床意义和统计学意义（见表12）。

表 12：在合并糖尿病的 ED 患者中开展的一项他达拉非片每日一次给药试验中，主要有效性变量的平均终点及相对于基线平均变化

评价指标	安慰剂 (N=100)	他达拉非片 2.5 mg (N=100)	他达拉非片 5 mg (N=98)	P 值
EF 部分的分数				
终点值	14.7	18.3	17.2	
和基线相比的变化值	1.3	4.8 ^a	4.5 ^a	<.001
阴茎插入(SEP问题2)				
终点值	43%	62%	61%	
和基线相比的变化值	5%	21% ^a	29% ^a	<.001
维持勃起(SEP问题3)				
终点值	28%	46%	41%	
和基线相比的变化值	8%	26% ^a	25% ^a	<.001

^a 与安慰剂相比具有统计学显著差异

每日一次服用他达拉非 5 mg 治疗 ED 合并 BPH

在了一项安慰剂对照、国际、双盲、平行分组的研究中，606 例患者随机入组每日一次服用他达拉非片 2.5 mg、5mg 或安慰剂。该研究在患有 ED 合并 BPH 的患者中评价了每日一次服用他达拉非治疗 ED 合并 BPH 症状和体征的有效性和安全性。ED 严重程度为轻度至重度，BPH 的严重程度为中度至重度。整个研究人群的平均年龄为 63 岁（范围：45~83 岁），包含 93%白人、4%黑人、3%其他种族；其中 16%为西班牙裔。另还包含患有多种共病的患者，例如：糖尿病、高血压和其他心血管疾病。

在该研究中，共同主要终点为 IPSS 总分以及国际勃起功能指数的勃起功能（EF）域分数。该研究的一个关键次要终点为性活动日记的问题 3（SEP3）。性活动相对于患者服用他达拉非的时间不受限制。

每日一次服用他达拉非片 5 mg 或安慰剂的 ED 合并 BPH 患者（N=408）的有效性结果参见表 13、表 14 和图 1。

每日一次服用他达拉非片 5 mg 组的 IPSS 总分以及 IIEF 问卷的 EF 域评分有统计学意义的改善。此外，每日一次服用他达拉非片 5 mg 组的 SEP3 有统计学意义的改善。他达拉非 2.5 mg 组的 IPSS 总分没有统计学意义的改善。

表 13：每日一次服用他达拉非片 5 mg 研究中 ED 合并 BPH 患者的 IPSS 总分和 IIEF EF 领域分数的平均分变化值

	安慰剂	他达拉非片 5 mg	P 值
症状总分（IPSS）			
	(N=193)	(N=206)	
基线	18.2	18.5	
第 12 周相对于基线的变化值	-3.8	-6.1	<.001
EF 域评分（IIEF EF）			
	(N=188)	(N=202)	
基线	15.6	16.5	
终点	17.6	22.9	
第 12 周相对于基线的变化值	1.9	6.5	<.001

表 14：每日一次服用他达拉非 5 mg 研究中 ED 合并 BPH 患者的 SEP 问题 3 平均分数变化值

	安慰剂	他达拉非片 5 mg	P 值
	(N=187)	(N=199)	
维持勃起（SEP3）			
基线	36%	43%	
终点	48%	72%	
第 12 周相对于基线的变化值	12%	32%	<.001

每日一次服用他达拉非片时，IPSS 总分从第一个计划观察时间点（第 2 周）开始有改善，而且在整个 12 周治疗期间保持改善（参见图 1）。

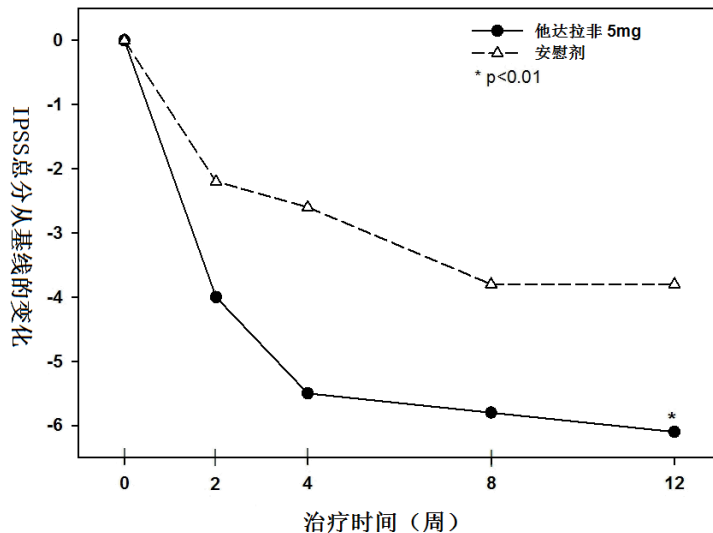


图 1: 研究 L 中各访视时 ED 合并 BPH 患者的平均 IPSS 变化值

在该研究中评价了每日一次服用他达拉非片 5 mg 对 Q_{max} 的影响, 作为一个安全性终点。在他达拉非治疗组和安慰剂组中, 平均 Q_{max} 相对于基线均有增加 (他达拉非片 5 mg: 1.6 mL/s, 安慰剂: 1.2 mL/s); 但是, 两组之间的这些变化值不具有显著差异。

【药理毒理】

药理作用

性刺激过程中, 阴茎因阴茎动脉和阴茎海绵体平滑肌松弛引起阴茎血流增加而勃起。这一反应是通过神经末梢和内皮细胞释放的一氧化氮 (NO) 介导的, NO 刺激平滑肌细胞合成环磷鸟苷 (cGMP, Cyclic Guanosine Monophosphate), cGMP 导致平滑肌松弛, 增加阴茎海绵体血流。抑制磷酸二酯酶 5 (PDE5), 通过增加 cGMP 增强勃起功能。

PDE5 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、小脑和胰腺中。体外研究显示他达拉非是 PDE5 的选择性抑制剂。由于需要性刺激激发局部释放 NO, 因此如无性刺激, 他达拉非对 PDE5 的抑制无意义。

PDE5 抑制可影响阴茎海绵体和肺动脉内的 cGMP 浓度, 在前列腺和膀胱的平滑肌及血管中也观察到相同的情况, 减轻 BPH 症状的作用机制目前尚未明确。

体外研究显示, 他达拉非对 PDE5 的作用比对其他磷酸二酯酶的作用强。这些研究显示他达拉非对 PDE5 的作用比对心脏、脑、血管、肝、白细胞、骨骼肌和其他脏器中 PDE1、PDE2、PDE4 和 PDE7 的作用强 10000 倍以上; 比对心脏、血管中 PDE3 的作用强 10000 倍以上; 比视网膜中参与光传导的 PDE6 的作用强约 700 倍; 比对 PDE8、PDE9 和 PDE10 作用强 9000 倍以上; 比对 PDE11A1 的作用强 14 倍, 比 PDE11A4 的作用强 40 倍。PDE11 存在于人前列腺、睾丸、骨骼肌和其他组织中。在体外, 他达拉非能够抑制重组 PDE11A1, 在治疗浓度下, 对 PDE11A4 的活性抑制程度较低。抑制 PDE11 对于人类的生理作用和临床影响尚不明确。

毒理研究

一般毒性:

小鼠、大鼠和犬给予他达拉非可见血管炎。当游离他达拉非暴露量达人体最大推

荐剂量（MRHD）20 mg时暴露量（AUC）的2~33倍时，小鼠和大鼠脾脏、胸腺和肠系膜淋巴结可见淋巴坏死和出血。当达到1~54倍时，犬中弥散性动脉炎发生率升高；12个月犬毒性试验中，当达到14~18倍时未见弥散性动脉炎，2只犬出现了白细胞（嗜中性粒细胞）显著减少和血小板降低及炎症症状，停药后2周后恢复。

遗传毒性：

他达拉非Ames试验、小鼠淋巴细胞正向突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性或雌性大鼠经口给予他达拉非400 mg/kg/天（以游离他达拉非暴露量计算相当于MRHD的14或26倍），未见对生育力、生殖行为或生殖器官形态的影响。犬给予他达拉非连续3~12个月，20%~100%的动物出现了与给药相关的不可逆的曲细精管上皮细胞变性和萎缩，≥10 mg/kg/天剂量组40%~75%的动物出现精子生成数量降低。游离他达拉非在未观察到毒性反应剂量（NOAEL）时的系统暴露量与MRHD剂量下的相似。大鼠或小鼠连续2年给予他达拉非400 mg/kg/天，未见与给药相关的睾丸变化。

妊娠大鼠或小鼠在器官形成期给予他达拉非，暴露量（AUC）达MRHD的11倍时，未见致畸性、胚胎毒性或胎仔毒性。

一项大鼠围产期发育毒性试验中，当母体给予高于10倍MRHD暴露量（AUC）的他达拉非，幼仔出生后生存率降低；在暴露水平高于16倍MRHD暴露水平时，出现母体毒性，但存活幼仔生长和发育未受影响。

在一项大鼠围产期发育毒性试验中，他达拉非60、200和1000 mg/kg剂量下可见幼仔出生后存活率降低。母体未见毒性剂量（NOEL）为200 mg/kg/天（约为MRHD暴露量AUC的16倍），发育毒性的NOEL为30 mg/kg/天（约为MRHD暴露量AUC的10倍）。他达拉非和/或其代谢产物能够透过胎盘。

致癌性：

大鼠或小鼠2年致癌性试验中，他达拉非给药剂量高达400mg/kg/天，未见致癌性。以游离他达拉非的AUC计算，小鼠暴露量约为人男性服用MRHD 20 mg时暴露量的10倍，雄性和雌性大鼠约分别为14和26倍。

临床药理

对血压的影响

与安慰剂相比，健康男性受试者服用他达拉非20 mg后，仰卧位收缩压和舒张压（平均最大降幅分别为1.6/0.8 mm Hg）和在站立位收缩压和舒张压（平均最大降幅分别为0.2/4.6 mm Hg）均无显著差别。此外，心率也无显著变化。

与硝酸盐类药物合并给药时对血压的影响

临床药理学研究表明，他达拉非（5~20 mg）可增强硝酸盐的降压作用。因此，服用任何形式硝酸盐类药物的患者严禁服用他达拉非片（见【禁忌】）。

一项研究评估了硝酸甘油和他达拉非相互作用的程度，在服用他达拉非后的紧急情况下，可能需要服用硝酸甘油。这是在150名男性受试者（包括患有糖尿病和/或已控制的高血压的患者）中进行的一项双盲、安慰剂对照的交叉研究，患者接受每日一次20 mg剂量他达拉非或匹配的安慰剂共7天。他达拉非最后一次给药后，在预先规定

的时间点（他达拉非给药后2、4、8、24、48、72和96小时），单次给予受试者0.4 mg 舌下含服硝酸甘油（NTG, Nitroglycerin）。这项研究是为了测定在他达拉非给药后，何时才没有明显的血压相互作用。这项研究观察到给药后的前24小时的每个时间点，他达拉非和NTG均有显著的相互作用。在48小时按照大多数血流动力学指标，未观察到他达拉非和NTG之间的相互作用，但与安慰剂相比，更多他达拉非的受试者在这一时间点，血压降低幅度较大。在48小时后，未检测到这一相互作用（见图2）。

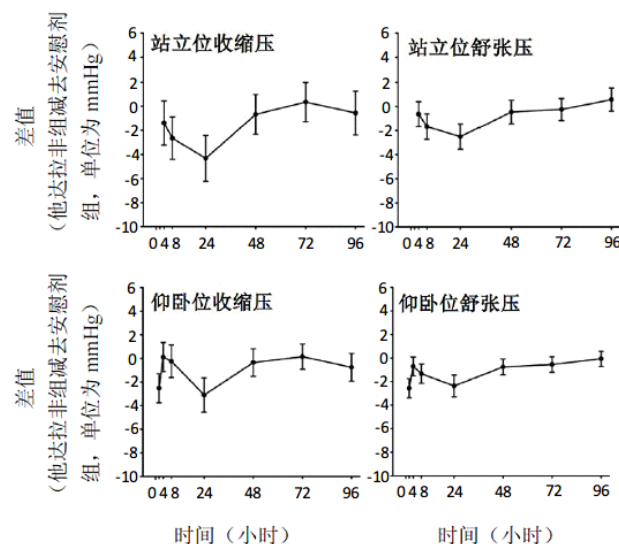


图 2：他达拉非 20 mg 或安慰剂最后一次给药后 2（仅仰卧）、4、8、24、48、72 和 96 小时，舌下含服硝酸甘油引起的平均血压最大变化（他达拉非-安慰剂，点估计值和 90% CI）

因此，他达拉非片不得与硝酸盐类药物同时给药。对于服用他达拉非片的患者，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片最后一个剂量之后的48小时再考虑给予硝酸盐类药物。即使在这种情况下，只有在具备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（见【禁忌】）。

与 α -受体阻滞剂合并给药时对血压的影响

6项随机、双盲、交叉的临床药理学试验研究了他达拉非与 α -受体阻滞剂在健康男性受试者中可能发生的药物相互作用（见【用法用量】及【注意事项】）。其中4项研究给予每日服用 α -受体阻滞剂（至少7天）的健康男性受试者单次剂量的他达拉非。另两项研究给予每日重复给予他达拉非的男性受试者每日口服 α -受体阻滞剂（至少7天）。

多沙唑嗪——进行了3项他达拉非与多沙唑嗪的临床药理学研究，多沙唑嗪是一种 α 1-肾上腺受体阻滞剂。

第一项多沙唑嗪研究中在2个周期中采用交叉设计，给予每日一次口服多沙唑嗪8 mg的健康受试者单次口服剂量20 mg的他达拉非或安慰剂（N=18名受试者）。多沙唑嗪给药至少7天后，同时给予多沙唑嗪和他达拉非或安慰剂（见表15和图3）。

表 15：多沙唑嗪研究 1：收缩压的平均最大降幅（95% CI）

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅（mm Hg）	他达拉非 20 mg
仰卧位	3.6 (-1.5, 8.8)
站立位	9.8 (4.1, 15.5)

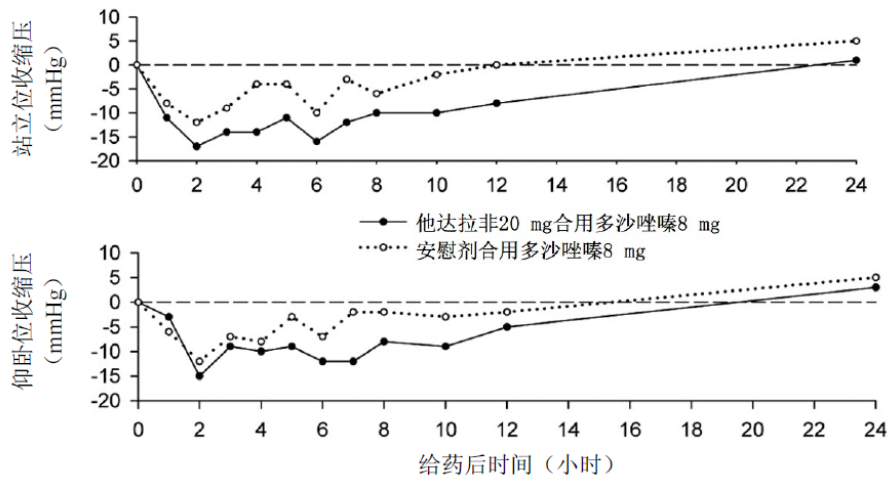


图 3：多沙唑嗪研究 1：收缩压相对于基线的平均变化

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。有一次或多次站立位收缩压小于85 mm Hg或站立位收缩压较基线的降低超过30 mm Hg的受试者为异常值。在他达拉非和安慰剂给药后，分别有9名和3名异常者。他达拉非和安慰剂给药后，分别有5名和2名受试者是因为站立位收缩压较基线的降低超过30 mm Hg而成为异常者，同时有5名和1名受试者因为站立位收缩压小于85 mm Hg而成为异常者。对可能与血压效应有关的严重不良事件进行了评估。安慰剂组没有报告此类不良事件。他达拉非组报告了两例这样的事件。1名受试者给药后7小时出现眩晕并持续了5天左右。这名受试者之前在接受多沙唑嗪和安慰剂时，曾经发生过一次轻度的眩晕。另1名受试者在给药后25分钟出现头晕，持续了1天。无昏厥报告。

在第二项多沙唑嗪研究中，给予口服多沙唑嗪4或8 mg/天的健康受试者单次口服剂量为20 mg的他达拉非。该研究分成3个部分进行（N=72名受试者），每个部分均进行3周期交叉。

A部分(N=24)，将受试者的多沙唑嗪剂量增加到4 mg，每天上午8点给药一次。他达拉非在每天上午8点，下午4点或晚上8点给药。没有安慰剂对照。

B部分(N=24)，将受试者的多沙唑嗪剂量增加到4 mg，每天上午8点给药一次。他达拉非在每天上午8点，下午4点或晚上8点给药。没有安慰剂对照。

C部分（N=24），将受试者的多沙唑嗪剂量增加到8 mg，每天上午8点给药一次。在这一部分，在上午8点或晚上8点给予他达拉非或安慰剂。

表16和图4给出了安慰剂对照部分（C部分）给药后12小时内扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅。

表 16：多沙唑嗪研究 2（C 部分）：收缩压的平均最大降幅

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非 20 mg, 上午 8 点	他达拉非 20 mg, 晚上 8 点
动态血压监测 (ABPM, Ambulatory Blood Pressure Monitoring)	7	8

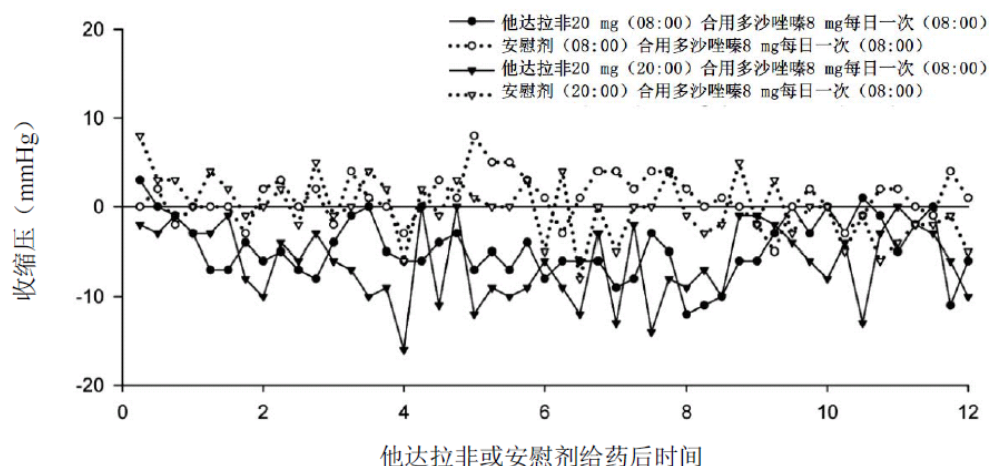


图 4: 多沙唑啉研究 2 (C 部分): 时间匹配的收缩压相对于基线的平均变化

他达拉非或安慰剂给药后36小时内, 每15~30分钟用动态血压监测(ABPM)测定血压。若在分析期内, 记录了一个或多个收缩压读数<85 mm Hg, 或收缩压相对于时间匹配的基线降低>30 mm Hg, 该受试者为异常者。

C部分的24名受试者中, 在上午8点给予他达拉非或安慰剂后24小时内, 16名他达拉非组受试者为异常者, 6名安慰剂组受试者为异常者。其中, 他达拉非组或安慰剂组分别有5名和2名异常者是因为收缩压<85mm Hg, 而有15名和4名异常者是因为收缩压相对于基线的降低>30 mm Hg。

晚上8点给药后24小时内, 17名他达拉非组受试者和7名安慰剂组受试者被划分为异常者。其中, 他达拉非组或安慰剂组分别有10名和2名异常者是因为收缩压<85 mmHg, 而有15名和5名异常者是因为收缩压相对于基线的降低>30 mm Hg。

在他达拉非组和安慰剂组中, 均有其他一些受试者在24小时后, 被判定为异常者。

对可能与血压作用有关的严重不良事件进行了评估。在这项研究中 (N=72名受试者), 他达拉非组出现两名 (1名受试者从给药后10小时开始, 出现症状性低血压, 持续大约1小时, 另1名受试者从给药后11小时开始, 头晕, 并持续了2分钟)。安慰剂组没有出现此类不良事件。他达拉非给药前, 一名受试者在多沙唑啉导入期间, 出现严重事件 (头晕)。

在第三项多沙唑啉研究中, 健康受试者 (N=45接受治疗; 37完成) 以双周期交叉设计, 接受了28天每日一次服用他达拉非5 mg或安慰剂。7日后, 多沙唑啉的起始剂量为1 mg, 在每个周期的最后21天内, 逐步增加到4 mg/天 (7天1 mg; 7天2 mg; 7天4 mg多沙唑啉)。结果见表17。

表 17: 多沙唑啉研究 3: 收缩压的平均最大降幅 (95% CI)

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅	他达拉非 5 mg
-----------------	-----------

第1天4 mg多沙唑嗪	仰卧位	2.4 (-0.4, 5.2)
	站立位	-0.5 (-4.0, 3.1)
第7天4 mg多沙唑嗪	仰卧位	2.8 (-0.1, 5.7)
	站立位	1.1 (-2.9, 5.0)

在每次多沙唑嗪给药的第一天在给药前30和15分钟，及给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，以及在4 mg多沙唑嗪给药的第7天，手工测定血压。

在多沙唑嗪1 mg第一次给药后，他达拉非5 mg组没有异常者，安慰剂有1名站立位收缩压相对于基线的降低>30 mm Hg的异常者。

在多沙唑嗪2 mg第一次给药后，因为站立位收缩压相对于基线的降低>30 mm Hg，他达拉非5 mg组有2名异常者，安慰剂没有异常者。

在多沙唑嗪4 mg第一次给药后，他达拉非5 mg组没有异常者，安慰剂有2名站立位收缩压相对于基线的降低>30 mm Hg的异常者。多沙唑嗪4 mg第一次给药后，他达拉非5 mg组有1名异常者，安慰剂组有3名异常者因站立位收缩压<85 mm Hg。多沙唑嗪4 mg给药后第七天，他达拉非5 mg组没有异常者，安慰剂组有1名患者站立位收缩压相对于基线降低>30 mm Hg，1名患者站立位收缩压<85 mm Hg。所有可能与血压作用有关的不良事件，都为轻度或中度。在这项研究中，共发生两次昏厥，一名受试者在他达拉非5 mg单独给药后，另一名是在他达拉非5 mg和多沙唑嗪4 mg同时给药后。

坦索罗辛——在第一项坦索罗辛研究中，在3个周期中采用交叉设计，给予每日一次服用坦索罗辛（一种选择性肾上腺素 α_1A 受体阻断剂）0.4 mg的健康受试者单次口服剂量10, 20 mg的他达拉非或安慰剂（N=18名受试者）。坦索罗辛给药至少7天后，在坦索罗辛给药后2小时，给予他达拉非或安慰剂。

表 18：坦索罗辛研究 1：收缩压的平均最大降幅（95% CI）

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅 (mmHg)	他达拉非 10 mg	他达拉非 20 mg
仰卧位	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)
站立位	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。他达拉非10 mg、20 mg组和安慰剂组分别有2名，2名和1名异常者（在一个或多个时间点，站立位收缩压相对于基线降低>30 mm Hg的受试者）。没有受试者的站立收缩压<85 mm Hg。没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件。没有发生昏厥。

在第二项坦索罗辛研究中，每日一次给予健康受试者（N=39接受治疗；35完成）以双周期交叉设计，他达拉非5 mg或安慰剂，共14天。在每个周期的最后7天，增加了坦索罗辛0.4 mg，每天一次。

表 19：坦索罗辛研究 2：收缩压的平均最大降幅（95% CI）

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅		他达拉非 5 mg
坦索罗辛第1天	仰卧位	-0.1 (-2.2, 1.9)
	站立位	0.9 (-1.4, 3.2)
坦索罗辛第7天	仰卧位	1.2 (-1.2, 3.6)

	站立位	1.2 (-1.0, 3.5)
--	-----	-----------------

在坦索罗辛给药第1天，第6天和第7天前30和15分钟，以及给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和24小时，手工测定血压。没有异常者（在一个或多个时间点，站立位收缩压相对于基线降低 >30 mm Hg的受试者）。一名安慰剂联合坦索罗辛的受试者（第7天），以及一名他达拉非联合坦索罗辛的受试者（第6天），站立位血压 <85 mm Hg。没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件。没有发生昏厥。

阿夫唑嗪——在每日一次服用盐酸阿夫唑嗪（一种肾上腺素 α 1A受体阻断剂）10 mg缓释片的健康受试者中，以2周期交叉设计，给予他达拉非20 mg或安慰剂单次口服给药（N=17名完成的受试者）。阿夫唑嗪给药至少7天后，在阿夫唑嗪给药后4小时，给予他达拉非或安慰剂。

表 20：阿夫唑嗪研究：收缩压的平均最大降幅（95% CI）

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅（mmHg）	他达拉非 20 mg
仰卧位	2.2 (-0.9, -5.2)
站立位	4.4 (-0.2, 8.9)

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、6、8、10、20和24小时，手工测定血压。他达拉非20 mg组有1名异常者（站立位收缩压小于85 mm Hg）。没有受试者在一个或多个时间点站立位收缩压较基线的降低超过30 mm Hg。没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件。没有发生昏厥。

与抗高血压药物合并给药时对血压的影响

胺碘酮——一项研究评估了胺碘酮（5 mg，每日一次）与他达拉非10 mg的相互作用。他达拉非对胺碘酮的血液浓度无影响，胺碘酮对他达拉非的血液浓度也无影响。在服用胺碘酮的受试者中，因为他达拉非导致的仰卧位收缩/舒张压相对于安慰剂的平均降幅为3/2 mm Hg。一项类似的研究使用他达拉非20 mg，在服用胺碘酮的受试者中，他达拉非和安慰剂没有临床的显著差异。

血管紧张素II受体阻滞剂（使用或不使用其他抗高血压药物）——这项研究评估了血管紧张素II受体阻滞剂与他达拉非20 mg的相互作用。研究中的受试者服用已上市的血管紧张素II受体阻滞剂，单用，或作为复方产品中的成分之一，或多药抗高血压方案的一部分。给药后，动态血压测定发现，他达拉非和安慰剂的收缩压/舒张压差异为8/4 mm Hg。

茚达美罗——一项研究评估了茚达美罗（2.5 mg，每日一次）与他达拉非10 mg的相互作用。给药后，在服用茚达美罗的受试者中，与安慰剂组相比，他达拉非10 mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为6/4 mm Hg。

依那普利——一项研究评估了依那普利（10~20 mg，每日一次）与他达拉非10 mg的相互作用。给药后，在服用依那普利的受试者中，与安慰剂组相比，他达拉非10 mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为4/1 mm Hg。

美托洛尔——一项研究评估了缓释美托洛尔（25~200 mg，每日一次）与他达拉非10 mg的相互作用。给药后，在服用美托洛尔的受试者中，与安慰剂组相比，他达拉非10 mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为5/3 mm Hg。

与酒精同时给药时对血压的影响

酒精和PDE5抑制剂，包括他达拉非，都是轻度的系统血管扩张剂。在3项临床药

理学研究中评价了他达拉非与酒精的相互作用。其中2项研究中，给予的酒精剂量为0.7 g/kg，相当于体重为80 kg的男性饮用6盎司80度（美制酒度）的伏特加（相当于180毫升40度的白酒），其中一项研究中他达拉非的剂量为10 mg，而另一项研究为20 mg。在这两项研究中，所有患者都在开始后10分钟内，饮尽全部剂量的酒精。其中一项研究证实了血液酒精浓度为0.08%。在这两项研究中，他达拉非合并酒精与酒精单用相比，有更多的患者发生了临床上显著的血压降低。某些受试者发生了直立性头晕，在某些患者中观察到直立性低血压。当他达拉非20 mg与较低剂量的酒精合用时（0.6 g/kg，相当于体重为80kg的男性饮用4 盎司80度（美制酒度）的伏特加（相当于120毫升40度的白酒），在10分钟内饮尽），并未观察到直立性低血压，头晕的发生率与酒精单用相似，酒精的降压作用没有被增强。

他达拉非并不会影响酒精的血浆浓度，酒精也不会影响他达拉非的血浆浓度。

对运动应激测试的影响

一项单独的临床药理学试验研究了他达拉非对心脏功能、血流动力学和运动耐量的影响。这项盲态的交叉试验共有23名患有稳定冠心病以及证实运动诱导心脏缺血的患者。主要终点为心脏缺血的发生时间。总运动时间的平均差异为3秒（他达拉非10 mg 减去安慰剂），没有临床意义。进一步的统计学分析证明，对于缺血发生时间，他达拉非不劣于安慰剂。需要注意的是，在这项研究中，他达拉非组受试者在运动后舌下含服硝酸甘油，观察到临床显著性的血压降低，符合他达拉非能加强硝酸盐类药物降压作用的性质。

对视力的影响

采用Farnsworth-Munsell 100-hue颜色试验，证实了单次口服剂量的磷酸二酯酶抑制剂，可使辨色能力产生一过性的剂量相关性损伤（蓝/绿），在接近血浆峰浓度时达到最大效应。这一结果与抑制和视网膜的光传导有关的PDE6的作用是一致的。在一项评估他达拉非40 mg单次给药对视力影响的研究中（N=59），没有观察到对视力、眼压或瞳孔测定的影响。在所有他达拉非片的临床研究中，色觉变化的报告罕见（<0.1%的患者）。

对精子特征的影响

在男性中进行了3项试验，每天服用他达拉非10 mg（连续6个月）和20 mg（连续6个月和连续9个月）研究他达拉非对精子特征的影响。在这3项研究中，均未观察到对精子形态或精子活力的不良影响。在10 mg他达拉非的6个月研究，以及20 mg他达拉非的9个月研究中，结果表明平均精子浓度相对于安慰剂有所降低，但这些差异并无临床意义。而在20 mg他达拉非给药6个月的研究中，并未观察到这一效应。此外，与安慰剂组相比，10或20 mg他达拉非对生殖激素、睾酮、促黄体激素或促卵泡激素均无不良效应。

对心脏电生理的影响

在90名年龄为18~53岁的健康男性受试者中，开展了一项随机、双盲、安慰剂和阳性药（伊布利特静脉给药）对照的交叉研究，评价100 mg他达拉非单次给药达血浆峰浓度时对QT间期的影响。他达拉非相对于安慰剂的平均QT_c (Fridericia QT校正)变化为3.5毫秒（双侧90% CI=1.9, 5.1）。他达拉非相对于安慰剂的平均QT_c (个体QT校正)变化为2.8毫秒（双侧90% CI=1.2, 4.4）。选择100 mg剂量的他达拉非（推荐最高

剂量的5倍),是因为该剂量产生的暴露水平涵盖了他达拉非与CYP3A4强抑制剂合并用药或在肾损伤患者中观察到的暴露水平。在这项研究中,与安慰剂组相比,100 mg他达拉非使心率平均增加3.1次/分钟。

【药代动力学】

国外试验数据

健康受试者中,在2.5~20 mg剂量范围内,他达拉非AUC随剂量成比例地增高。每日用药一次,在5天内达到稳态血药浓度,暴露水平大约是单次用药后的1.6倍。在一项单独的健康男性受试者研究中,测定了他达拉非20 mg单次给药,以及5 mg单次和每日一次多次给药后的平均他达拉非浓度(见图5)。

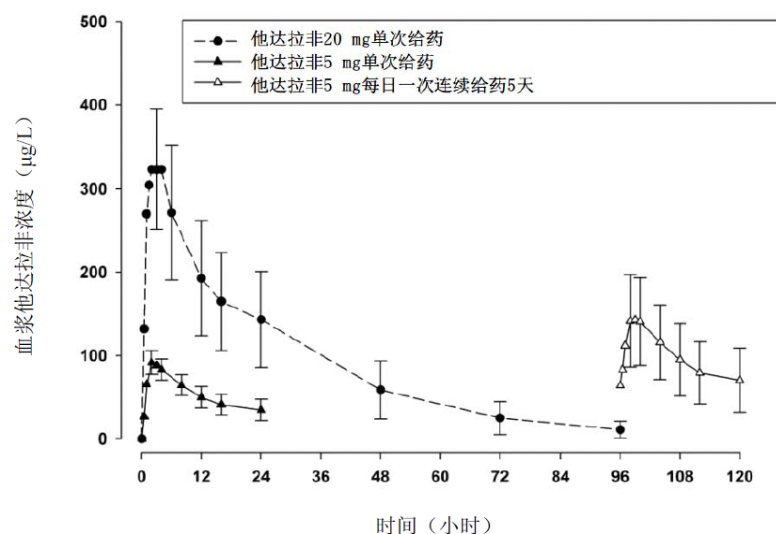


图5: 他达拉非20 mg 单次给药以及5 mg 单次和每日一次多次给药后, 血浆他达拉非浓度(平均值±SD)

吸收——单次口服给药后, 他达拉非在30分钟~6小时(中位时间2小时)达到平均最大观测血浆浓度(C_{max})。口服他达拉非片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, 所以他达拉非片可以与或不与食物同服。

分布——口服给药后的平均表观分布容积约为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。

在健康受试者中, 仅有不到0.0005%服药剂量的药物出现在精液内。

代谢——他达拉非主要由CYP3A4代谢为儿茶酚代谢产物。儿茶酚经过广泛的甲基化和葡萄糖醛酸化, 分别形成甲基儿茶酚和甲基儿茶酚葡萄糖醛酸结合物。主要的循环代谢产物为甲基儿茶酚葡萄糖醛酸。甲基儿茶酚浓度低于葡萄糖醛酸浓度的10%。体外数据表明, 观察到的代谢产物浓度不会产生药理学活性。

消除——在健康受试者口服他达拉非平均清除率为2.5L/小时, 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)。

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%, 对 C_{max} 没有影响。无需根据年龄单独调整剂量。但应考虑到某

些年龄较大的个体对药物的灵敏度较高（见【用法用量】）。

儿童——未对18岁以下个体进行他达拉非的评价（见【用法用量】）。

糖尿病患者——在患有糖尿病的男性患者给予他达拉非10 mg后，AUC比健康受试者降低约19%， C_{max} 降低约5%。无需调整剂量。

肝损害

在临床药理学研究中，他达拉非给药剂量为10 mg，在轻度和中度肝损害受试者（Child-Pugh A级或B级）的AUC与健康受试者相似。对肝损害的患者每日服用超过10mg他达拉非的情况，目前尚无资料。关于重度肝损害（Child-Pugh 分级C）患者的数据有限。（见【用法用量】及【注意事项】）。

肾损害

在单剂量他达拉非（5~10 mg）临床药理学研究中，他达拉非的AUC在轻度（肌酐清除率51~80mL/min）或中度（肌酐清除率31~50mL/min）肾损害患者中增加了一倍。在进行血液透析的终末期肾病受试者中，10或20 mg他达拉非单次给药后， C_{max} 增加了2倍，AUC增加了2.7~4.1倍。肾功能受损的受试者，总甲基儿茶酚（游离+葡萄糖醛酸化的）的暴露水平是肾功能正常者的2~4倍。透析（在给药后24~30小时进行）对他达拉非或代谢消除没有影响。在一项剂量为10 mg的临床研究（N=28）中，中度肾损害的男性患者发生背痛作为限制性不良事件。剂量为5 mg时，背痛的发生率和严重程度，与一般人群没有显著差异。在进行透析的患者中，服用10~20 mg他达拉非没有报告背痛的病例（见【用法用量】及【注意事项】）。

中国试验数据

在24名中国健康男性受试者中开展了一项双盲、平行组、安慰剂对照、单剂量他达拉非10 mg和20 mg，三交叉的药代动力学试验，研究了中国健康男性单次服用10 mg或20 mg他达拉非的药代动力学特征（结果参见图6，表21）。

表 21：单剂量口服 10mg 与 20mg 他达拉非后药代动力学参数的几何平均值（CV%）

药代动力学参数	10mg他达拉非片	20mg他达拉非片
C_{max} (ng/mL)	172 (23.5)	274 (23.5)
t_{max}^a (h)	3.00 (1.00~4.00)	4.00 (0.50~4.00)
$t_{1/2}^b$ (h)	17.9 (11.7~33.3)	18.7 (10.8~33.7)
AUC _(0-tlast) (ng · h/mL)	3750 (28.7)	7180 (30.9)
AUC _(0-∞) (ng · h/mL)	3820 (29.2)	7370 (31.8)
CL/F (L/h)	2.61 (29.2)	2.71 (31.8)
V_z/F (L)	67.6 (22.4)	73.2 (20.0)

^a平均值（范围）

^b几何平均值（范围）

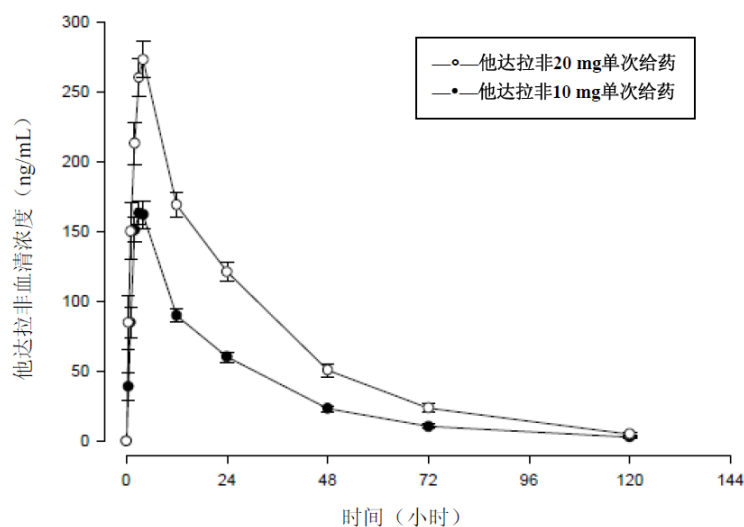


图 6: 单剂量口服 10mg 和 20mg 他达拉非后, 血清他达拉非浓度-时间曲线 (平均值 $\pm$ SD)

【贮藏】

常温 (10~30℃) 保存。将药品置于儿童触及不到的地方。

【包装】

铝塑包装。

2.5mg: 14片/盒, 28片/盒

5mg: 14片/盒, 28片/盒

10mg: 4片/盒

20mg: 1片/盒, 2片/盒, 4片/盒, 8片/盒, 28片/盒, 56片/盒

【有效期】

36 个月

【执行标准】

2.5mg、5mg: 进口药品注册标准 JX20160283

10mg、20mg: 进口药品注册标准 JX20150243

【批准文号】

进口药品注册证号:

2.5mg: H20170021

5mg: H20170022

10mg: H20170283

20mg: H20170284, H20170285, H20170286

【上市许可持有人】

名称: Eli Lilly Nederland B.V.

注册地址: Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, The Netherlands (荷兰)

【生产企业】

企业名称: Lilly del Caribe, Inc.

生产地址: 12.6 KM 65th Infantry Road, Carolina, PR 00985, PUERTO RICO (波多黎各)

【包装厂】

企业名称: Lilly S.A.

包装厂地址: Avda de la Industria 30, 28108, Alcobendas, Madrid, SPAIN (西班牙)

【境内联系机构】

名称: 礼来(上海)管理有限公司

地址: 中国(上海)自由贸易试验区新灵路 118 号国际商贸大厦 19 层 1903A 室

联系方式: 4008282059

仅供参考, 请以包装中所附说明书为准