核准日期：2019年06月24日
修改日期：2020年08月31日
修改日期：2021年08月18日

晴力威® 艾加乐®

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
英文名称：Tadalafil Tablets
汉语拼音：Tadalafei Pian

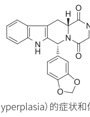
【成份】

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]吲哚-1,4-二酮

化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{19}N_3O_4$
分子量：389.41

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【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】

2.5mg、5mg、10mg和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5mg，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30~50mL/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<30mL/min或血液透析：最大剂量为5mg，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<30mL/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30～50mL/min：尚无中国人群数据。
- 肌酐清除率＜30mL/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10mg，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】和【药物相互作用】）。

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】和【药物相互作用】）。

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10mg，不超过每72小时1次（见【注意事项】和【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2.5mg（见【注意事项】和【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10mg或20mg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≥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≥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2.5mg(N=196)	他达拉非5mg（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5mg）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2.5mg(N=96)	他达拉非5mg（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（5mg）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【药物相互作用】）。

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（<90/50mmHg）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20mg引起仰卧位血压降低的平均最大值为1.6/0.8mmHg（见【药代动力学】）。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”）也可能会导致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】）。

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＜30mL/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5mg，每72小时不超过1次。肌酐清除率30~50mL/min的患者，他达拉非片的起始剂量应为5mg，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＜30mL/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＜30mL/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~ 50 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10mg。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【药物相互作用】）。

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10mg，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2.5mg（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20mg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1000mg/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200mg/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 20mg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10mg他达拉非给药6个月的研究和20mg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20mg给药6个月的研究中没有观察到这种作用。不论他达拉非10mg或20mg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【药代动力学】）。

【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】和【用法用量】）。

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（5~20mg）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20mg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0.4mg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1）。

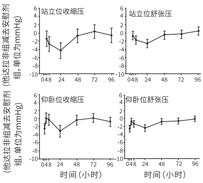


图1：他达拉非20mg或安慰剂最后一次给药后2（仅仰卧）、4、8、24、48、72和96小时，舌下含服硝酸甘油引起的平均血压最大变化（他达拉非-安慰剂，点估计值和90% CI）

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】）。

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嗪、坦索罗辛或阿夫唑嗪合用的临床药理学进行了研究（见【注意事项】和【用法用量】）。

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】和【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α1-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8mg的健康受试者单次口服剂量20mg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5和图2）。

表5：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（mmHg）	他达拉非20mg
仰卧位	3.6 (1.5, 8.8)
站立位	9.8 (4.1, 15.5)

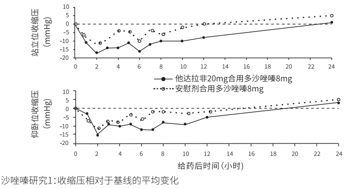


图2：多沙唑嗪研究1：收缩压相对于基线的平均变化

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85mmHg或站立位收缩压较基线的降低超过30mmHg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30mmHg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85mmHg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8mg/天的健康受试者单次口服剂量为20mg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4mg，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4mg，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8mg，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6和图3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6：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

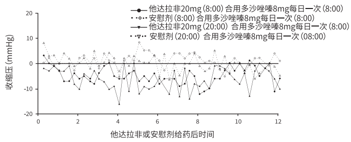


图3：多沙唑嗪研究2（C部分）：时间匹配的收缩压相对于基线的平均变化

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<85mmHg，或收缩压相对于时间匹配的基线降低>30mmHg，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<85mmHg，而有15名和4名异常者是因为收缩压相对于基线的降低>30mmHg。

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<85mmHg，而有15名和5名异常者是因为收缩压相对于基线的降低>30mmHg。

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嗪导入期间，出现严重事件（头晕）。

在第三项多沙唑嗪研究中，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5mg或安慰剂。7日后，多沙唑嗪的起始剂量为1mg，在每个周期的最后21天内，逐步增加到4mg/天（7天1mg；7天2mg；7天4mg多沙唑嗪）。结果见表7。

表7：多沙唑嗪研究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5mg
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4mg多沙唑嗪给药的第7天，手工测定血压。

在多沙唑嗪1mg第一次给药后，他达拉非5mg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>30mmHg的异常者。

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

在多沙唑嗪 4mg 第一次给药后，他达拉非 5mg 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 mmHg 的异常者。多沙唑嗪 4mg 第一次给药后，他达拉非 5mg 组有 1 名异常者，安慰剂组有 3 名异常者因站立位收缩压 <85mmHg。多沙唑嗪 4mg 给药后第七天，他达拉非 5mg 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 >30mmHg,1 名患者站立位收缩压 <85mmHg。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 5mg 单独给药后，另一名是在他达拉非 5 mg 和多沙唑嗪 4mg 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α1A受体阻断剂）0.4mg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8：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10mg	他达拉非20mg
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10mg、20mg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>30mmHg的受试者）。没有受试者的站立收缩压<85mmHg。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5mg或安慰剂，共14天。在每个周期的最后7天，增加了坦索罗辛0.4mg，每天一次。

表9：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5mg
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>30mmHg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<85mmHg。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α1A受体阻断剂）10mg缓释片的健康受试者中，以2周期交叉设计，给予他达拉非20mg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10：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20mg
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20mg组有1名异常者（站立位收缩压小于85mmHg）。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30mmHg。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。

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，苄氟噻嗪，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】）。

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（5mg，每日一次）与他达拉非10mg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3/2mmHg。一项类似的研究使用他达拉非20mg，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20mg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8/4mmHg。

苄氟噻嗪——一项研究评估了苄氟噻嗪（2.5mg，每日一次）与他达拉非10mg的相互作用。给药后，在服用苄氟噻嗪的受试者中，与安慰剂组相比，他达拉非10mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为6/4mmHg。

依那普利——一项研究评估了依那普利（10~20mg，每日一次）与他达拉非10mg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10mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为4/1mmHg。

美托洛尔——一项研究评估了缓释美托洛尔（25~200mg，每日一次）与他达拉非10mg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10mg组引起仰卧位收缩压/舒张压平均降低为5/3mmHg。

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】）。

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0.7g/kg，相当于体重为80kg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10mg，而另一项研究为20mg。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20mg与较低剂量的酒精合用时（0.6g/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。

其他药物对他达拉非片的作用（见【用法用量】和【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，但对他达拉非的AUC没有影响。

H_2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20mg单独给药，CYP3A4的强效选择性抑制剂酮康唑（400mg/天）能使他达拉非20mg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10mg单独给药，酮康唑（200mg/天）能使他达拉非10mg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（500mg或600mg，每天两次达稳态），是CYP3A4，CYP2C9，CYP2C19，和CYP2D6的抑制剂，相对于20mg他达拉非单次给药，能使他达拉非20mg单次给药的AUC增加32%，C_{max}降低30%。利托那韦（200mg每天两次），相对于他达拉非20mg单用，能使他达拉非20mg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（600mg/天），是CYP3A4诱导剂，与他达拉非10mg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（40mg每日一次）联合给药10天，在健康受试者中对地高辛（0.25mg/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500mg，患者每日多次服药总剂量达100mg，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。

【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；比对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）20mg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400mg/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，≥10mg/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400mg/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1000mg/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200mg/kg/天（约为MRHD暴露量AUC的16倍），发育毒性的NOEL为30mg/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MRHD20mg时暴露量的10倍，雄性和雌性大鼠约分别为14和26倍。

【药代动力学】

国外试验数据

健康受试者中，在2.5~20mg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20mg单次给药，以及5mg单次和每日一次多次给药后的平均他达拉非浓度（见图4）。

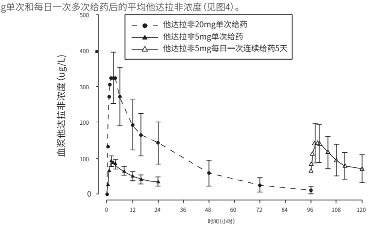


图4：他达拉非20mg单次给药以及5mg单次和每日一次多次给药后，血浆他达拉非浓度（平均值± SD）

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10mg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10mg，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】和【注意事项】）。

肾损害

在单剂量他达拉非（5~10mg）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20mg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10mg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5mg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10~20mg他达拉非没有报告背痛的病例（见【用法用量】和【注意事项】）。

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20mg后，仰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。此外，心率也无显著变化。

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10mg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40mg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10mg（连续6个月）和20mg（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10mg他达拉非的6个月研究，以及20mg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20mg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20mg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100mg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QTc (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QTc（个体QT校正)变化为2.8毫秒（双侧90%CI=1.2，4.4）。选择100mg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，100mg他达拉非使心率平均增加3.1次/分钟。

进口药品在中国试验数据

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10mg和20mg，三交叉的药代动力学试验，研究了中国健康男性单次服用10mg或20mg他达拉非的药代动力学特征（结果参见图5，表11）。

表11：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 $_{(0\text{-tlast})}$(ng·h/mL)	3750(28.7)	7180(30.9)
AUC $_{(0\text{-}\infty)}$(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）

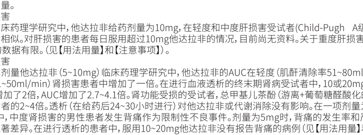


图5：单剂量口服10mg和20mg他达拉非后，血清他达拉非浓度-时间曲线（平均值± SD）

【贮藏】密封，常温保存（10~30°C）。

【包装】聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔。2.5mg：7片/板，1板/盒，2板/盒；14片/板，1板/盒，2板/盒，4板/盒。5mg：7片/板，1板/盒，2板/盒；14片/板，1板/盒，2板/盒，4板/盒。10mg：2片/板，1板/盒，2板/盒，4板/盒。20mg：1片/板，2板/盒；2片/板，1板/盒，2板/盒，4板/盒。

【有效期】2.5mg，5mg，10mg：24个月
20mg：36个月

【执行标准】2.5mg，5mg，10mg：国家药品监督管理局标准YBH11142021
20mg：国家药品监督管理局标准YBH01492019

【批准文号】2.5mg：国药准字H20217071； 5mg:国药准字H20217072;
10mg：国药准字H20217073； 20mg：国药准字H20193187。

【上市许可持有人】

名　称：南京正大天晴制药有限公司
注册地址：南京经济技术开发区惠欧路9号

【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
生产地址：南京经济技术开发区惠欧路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　址：http://www.njcttq.com

南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.