

樂軒昂膜衣錠 5 毫克

Lonfilis F.C. Tablets 5 mg

衛部藥製字第 060253 號

本藥須由醫師處方使用#

1 適應症：

1.1 治療勃起功能障礙。

Tadalafil 用來治勃起功能障礙。

Tadalafil 作用之產生，性刺激是必須的。

Tadalafil 不應用於女性。

1.2 良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。

1.3 使用限制

若 Tadalafil 與 finasteride 併用來開始良性攝護腺(前列腺)肥大症的治療，建議這樣的用法最長可達 26 週，因為 Tadalafil 加乘的效果從第 4 週開始逐漸降低直到第 26 週；Tadalafil 加乘的效果在第 26 週之後是未知的(請見臨床試驗欄 14.2)。

2 用法用量

Tadalafil 錠劑不可剝半，應整顆服用。

2.1 勃起功能障礙 (固定每日服用)

對於曾經使用在需要時服用 10 毫克或 20 毫克 Tadalafil 有效，且經常服用 Tadalafil (一週至少服用兩次)的病人，基於醫師專業判斷和病人意願，可考慮每天一次最低劑量的 Tadalafil 治療方式。

每天起始劑量為 2.5 毫克一天一次，並儘量在每天的同一時間服藥，與性行為之發生時間無關，可根據病人療效反應與耐受性增至 5 毫克一天一次。應定期評估持續每天給與藥物治療的適當性。

2.2 良性攝護腺肥大

每天起始劑量為 2.5 毫克一天一次，並儘量在每天的同一時間服藥，可根據病患療效反應與耐受性增至 5 毫克一天一次。當以 Tadalafil 與 finasteride 併用來開始良性攝護腺肥大的治療，建議劑量為 Tadalafil 5 毫克一天一次，每天在大約相同的時間服藥達 26 週。

2.3 用餐與服藥

Tadalafil 的使用不需考慮進食與否。

2.4 特殊族群用藥

腎功能不全

勃起功能障礙

• 肌酸酐清除率<30 mL/min 或需要血液透析者：不建議每日服用

Tadalafil [見警語和注意事項(5.7)及特殊族群用藥(8.7)]。

良性攝護腺肥大及勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大

• 肌酸酐清除率為 30-50 mL/min；建議起始劑量為 2.5 毫克，可根據病人反應增至 5 毫克。

• 肌酸酐清除率<30 mL/min 或需要血液透析者：不建議每日服用

Tadalafil [見警語和注意事項(5.7)及特殊族群用藥(8.7)]。

肝臟功能不全

- 輕度或中度肝臟功能不全(Child Pugh Class A 或 B) : Tadalafil 每日服用的用法尚未於肝功能不全的病人做廣泛的評估，因此處方 Tadalafil 一天一次給這類病人時應謹慎小心。
- 嚴重肝臟功能不全(Child Pugh Class C) : 不建議使用 Tadalafil [見警語和注意事項(5.8)及特殊族群用藥(8.6)]。

2.5 併用藥物

Nitrates

禁止同時服用任何形式之 Nitrates 類藥物[見禁忌症(4.1)]。

Alpha 阻斷劑

勃起功能障礙-若 Tadalafil 與 alpha 阻斷劑併用在治療勃起功能障礙的病人時，病人在開始服用 Tadalafil 前，須使用 alpha 阻斷劑並確定狀況一切穩定，且 Tadalafil 應以最低建議劑量為起始劑量[見警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。

良性攝護腺肥大-不建議服用 Tadalafil 的病人併用 alpha 阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。CYP3A4 抑制劑

固定每日服用-對於同時服用 CYP3A4 抑制劑，如 ketoconazole 或 ritonavir 之病人，Tadalafil 最大建議劑量為 2.5 毫克(見警語和注意事項(5.10)及藥物交互作用(7.2))。

3 劑型與劑量

Tadalafil 為黃色圓形雙凸面錠，一面刻有"SCP"，另一面刻有"756"。

4 禁忌[依文獻記載]

4.1 Nitrates

Tadalafil 禁用於規律或間歇服用任何形式 Nitrates 類藥物的病人。臨床藥理試驗顯示，Tadalafil 會加強 Nitrates 類藥物的降壓效果[見臨床藥理學(12.2)]。

4.2 過敏反應

Tadalafil 禁用於已知對 Tadalafil 嚴重過敏之病人。曾有過敏的報告，包括 Stevens-Johnson 症候群及脫落性皮膚炎[見藥物不良反應(6.2)]。

4.3 心血管疾病

用於治療勃起功能障礙的藥物，包括 Tadalafil，絕對不能用於不適合性行為的心臟病人。醫師應審慎評估先前患有心血管疾病的病人在從事性行為時潛在的心臟危險性。

下列心血管疾病的病人使用 Tadalafil 為禁忌：

-在最近 90 天內有心肌梗塞的病人，

-有不穩定型心絞痛或曾在性交時發生心絞痛的病人，

-在最近 6 個月患有依紐約心臟協會分級為第二級或以上心臟衰竭的病人，

-病人有未受控制的心律不整、低血壓(<90/50 毫米汞柱)，或未受控制的高血壓，

-最近 6 個月有中風的病人。

4.4 眼睛

因非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)而一眼失明之病人禁止使用 Tadalafil，無論此事件是否與先前使用 PDE5 抑制劑有關。

4.5 併用甘苷酸環化酶促進劑(Guanylate Cyclase (GC) Stimulators)

正在使用 GC 促進劑(如：riociguat)的病人，請勿使用 Tadalafil。PDE5 抑制劑(包含 Tadalafil)可能會導致 GC 促進劑低血壓作用的出現。

5 警語和注意事項[依文獻記載]

勃起功能障礙及良性攝護腺肥大症所伴隨的下泌尿道症狀的診斷應包含適當的醫療評估，以找出潛在病因及治療方針。處方 Tadalafil 之前，務必注意下列事項：

5.1 心血管方面

醫師應審慎評估病人的心血管狀況，因為性行為對心臟有某種程度的風險。若病人因潛在心血管狀況而不建議性行為，亦不應進行勃起功能障礙之治療，包括給與 Tadalafil。在性行為剛開始時若有任何症狀，應停止進一步的行為並立即尋求醫療協助。

醫生應與病人討論當他們服用 Tadalafil 後，若發生須使用硝化甘油治療的心絞痛時，該如何適當處理。對於可能造成生命危害必須服用 Nitrates 類藥物且原本服用 Tadalafil 的病人，應於服用 Tadalafil 至少 48 小時後，再考慮使用 Nitrates 類藥物進行治療。在上述情況下給與 Nitrates 類藥物時，須適當的監控血液動力學並進行嚴密的醫療監督。因此，服用 Tadalafil 的病人若發生心絞痛，應立即尋求醫療協助[見禁忌症(4.1)及醫師告知病人的資訊(17.1)]。

病人若患有左心室出口道阻塞，如：主動脈狹窄及特發性肥厚性主動脈瓣狹窄，可能對血管擴張劑(包括 phosphodiesterase type 5 (PDE 5)抑制劑)的作用較敏感。

如同其他 PDE5 抑制劑，Tadalafil 具有輕度全身性血管擴張效果，可能會造成暫時性的血壓降低。根據臨床藥理試驗，和安慰劑組相比，Tadalafil 20 毫克會造成健康受試者的仰臥血壓降低，平均最多降低 1.6/0.8 mmHg [見臨床藥理學(12.2)]。雖然這個現象並不會發生在每位病人，但處方 Tadalafil 前，醫師仍應審慎考量病人之潛在心血管疾病是否會因為血管擴張而產生不良

反應。血壓自律調節能力嚴重受損的病人可能會對血管擴張劑(包括 PDE5 抑制劑)的作用特別敏感。

在臨床試驗中及/或上市後有出現嚴重心血管事件，包括有心肌梗塞、突發性心臟病死亡、不穩定型心絞痛、心室心律不整、中風暫時缺血發作、胸痛、心悸和心搏過速。觀察出現這些事件的病人其大多數先前已帶有心血管疾病危險因子。然而，無法明確判定這些不良反是直接相關於上述因子、或是使用 Tadalafil、性行為本身，或是以上因素及其他因素所合併造成。

5.2 每日服用 Tadalafil 時，可能是產生的藥物交互作用

醫師應該知道每日服用 Tadalafil 將使病人血中 Tadalafil 濃度維持在一定程度上，在評估其他藥物交互作用(如 Nitrates 類、alpha 阻斷劑、降血壓藥物及強效的 CYP3A4 抑制劑)的可能性時，應將此點納入考量，並將酒精的實際使用情形納入考量[見藥物交互作用(7.1)、(7.2)、(7.3)]。

5.3 持續勃起

曾有少數案例報告服用此類藥物後持續勃起超過 4 小時及持續勃起症(勃起時會疼痛，且持續超過 6 小時)。如果持續勃起症沒有馬上治療，可能造成不可逆的勃起組織傷害。病人若勃起超過 4 小時，無論是否感到疼痛，皆應立即尋求醫療協助。

Tadalafil 使用於陰莖構造上有畸形的病人(如彎曲、海綿體纖維化或 Peyronie's 病症)，或病人有可能容易發生持續勃起症之情形(如鑷狀細胞貧血症、多發性骨髓瘤、或白血病)應小心。

5.4 眼睛方面

若發生單眼或雙眼突然的視力障礙症狀時，醫師應告知病人停止服用所有第五型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑，包括 Tadalafil，並尋求醫療協助。這種事件可能是非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)的病徵，是一種罕見的狀況且會造成視力減退，甚至是永久性視力喪失，曾經有少數上市後案例報告，且這些案例僅短期服 PDE5 抑制劑。根據已發表的文獻，NAION 在 50 歲以上的男性，每年發生率為每十萬例發生 2.5-11.8 例，在一項觀察性個案交叉試驗，針對於 NAION 發作前一刻使用(5 個半表期內) PDE5 抑制劑這類藥物，與之前使用一段時間的 PDE5 抑制劑相較，評估 NAION 的風險。結果顯示 NAION 的風險約增加 2 倍，風險估計值為 2.15 (95% CI；1.06, 4.34)。一項類似的試驗報告呈現一致的結果，風險估計值為 2.27 (95% CI；0.99, 5.20)。NAION 的其他危險因素，如有「擁擠的」視神經盤，可能導致這些試驗中發生 NAION。

罕見上市後通報，及觀察性試驗中 PDE5 抑制劑的使用與 NAION 之關聯，均無法證實 PDE5 抑制劑的使用與 NAION 之間的因果關係[見不良反應(6.2)]。

醫師應考量病人是否有潛在的 NAION 危險因子，而可能因使用 PDE5 抑制劑有不良的影響。曾發生過 NAION 的人，其復發的風險會增加。因此，包含 Tadalafil 的 PDE5 抑制劑，應被審慎使用在這些病人，且只有在預期效益高於風險時。有擁擠的視神經盤("crowded" optic disc)的病人與一般族群相比，也被認為有較高的 NAION 風險；然而，由於該狀況並不常見，目前證據尚不足以支持需要事先為預期使用 PDE5 抑制劑(包含 Tadalafil)的人進行篩檢。

本藥物之臨床試驗並未納入患有遺傳性退化性視網膜異常之病人，包括色素性視網膜炎；不建議此類病人服用 Tadalafil。

5.5 突發性聽力喪失

若有出現忽然聽力減弱或是聽力喪失時，醫師應告訴病人必須停止服用 PDE5 抑制劑，包含 Tadalafil，並且立刻就醫。這些事件可能伴隨耳鳴和頭暈的狀況，已暫時被報導與服用 PDE5 抑制劑有關，包含 Tadalafil。無法確知這些症狀與使用 PDE5 抑制劑或是其他因素是否有直接關係[見藥物不良反應(6.1)、(6.2)]。

5.6 Alpha 阻斷劑與降血壓藥物

醫師應與病人討論 Tadalafil 可能增加 alpha 阻斷劑與降血壓藥物的降壓效果[見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。

PDE5 抑制劑，包括 Tadalafil，與 alpha 腎上腺素阻斷劑，皆屬血管擴張劑，具降血壓效果。同時服用 PDE5 抑制劑與 alpha 阻斷劑時須特別小心。併用不同的血管擴張劑，對血壓下降可能有相加效果。某些病人同時服用這兩類藥物會使血壓明顯下降[見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]，可能造成症狀性低血壓(如昏厥)。不建議 Tadalafil 與 doxazosin 併用。

以下狀況應特別留意：

勃起功能障礙

• 病人在開始服用 PDE5 抑制劑前，其原本使用 alpha 阻斷劑的治療狀況穩定。病人單獨服用 alpha 阻斷劑時的血壓控制若不穩定，其同時服用 PDE5 抑制劑而引發症狀性低血壓的風險將會提高。

• 接受 alpha 阻斷劑治療穩定的病人，應以 PDE5 抑制劑的最低建議劑量當起始劑量。

• 對持續服用適當劑量 PDE5 抑制劑的病人，應以 alpha 阻斷劑的最低建議劑量當起始劑量；逐漸增加 alpha 阻斷劑的劑量，可能會造成進一步血壓降低。

• 併用 PDE5 抑制劑與 alpha 阻斷劑的安全性會受其他因素影響，包括血管內體液流失與其他降血壓藥物[見用法用量(2.6)及藥物交互作用(7.1)]。

良性攝護腺肥大

• 併用 alpha 阻斷劑和 Tadalafil 治療良性攝護腺肥大的療效尚未充分研究，由於併用此類藥物可能會造成血管擴張而導致血壓降低，因此不建議併用 Tadalafil 和 alpha 阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見用法用量(2.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。

• 服用 alpha 阻斷劑治療良性攝護腺肥大的病人，在開始每日服用 Tadalafil 治療良性攝護腺肥大前，需停止 alpha 阻斷劑的治療。

5.7 腎臟功能不全

固定每日服用

勃起功能障礙

因為 Tadalafil 之暴露量(AUC)增加、臨床經驗有限及本藥不易經由血液透析排除，不建議肌酸酐清除率<30 mL/min 的病人每日服用一次 Tadalafil [見特殊族群用藥(8.7)]。

良性攝護腺肥大與勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大

因為 Tadalafil 之暴露量(AUC)增加、臨床經驗有限及本藥不易經由血液透析排除，不建議肌酸酐清除率<30 mL/min 的病人每日服用一次 Tadalafil。肌酸酐清除率為 30～50 mL/min 的病人起始劑量為 2.5 毫克，每天一次，並可視個人反應增加劑量至 5 毫克，每天一次[見用法用量(2.5)、特殊族群用藥(8.7 及臨床藥理學(12.3)]。

5.8 肝臟功能不全

尚未充分評估輕度或中度肝臟功能不全的病人每日服用 Tadalafil 的情況。因此若處方 Tadalafil 一天一次給這類病人時應謹慎小心。由於嚴重肝臟功能不全病人的資訊不足，不建議使用 Tadalafil [見特殊族群用藥(8.6)]。

5.9 酒精

病人應知道酒精與 Tadalafil (一種 PDE5 抑制劑)都是輕度的血管擴張劑。當輕度血管擴張劑併用時，可能會增加每個單一藥物的降壓效果。因此，醫師應告知病人足量的酒精(如：5 單位或更多)與 Tadalafil 併用會增加直立性低血壓病徵與症狀的發生率，包括心跳加速、站立時血壓降低、頭暈與頭痛等[見臨床藥理學(12.2)]。

5.10 併用強效 Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑

Tadalafil 主要被肝臟中的 CYP3A4 代謝。服用強效 CYP3A4 抑制劑，如 ritonavir、ketoconazole 及 itraconazole，且當需要服用 Tadalafil 的病人，72 小時內不可服用 Tadalafil 超過一次，劑量不可超過 10 毫克[見藥物交互作用(7.2)]。服用強效 CYP3A4 抑制劑且每日服用 Tadalafil 的病人，建議最高劑量為 2.5 毫克[見用法用量(2.6)]。

5.11 併用其他 PDE5 抑制劑或併用勃起功能障礙療法

尚未有 Tadalafil 與其他 PDE5 抑制劑或勃起功能障礙療法併用的安全性和療效的研究。應該告訴病人不要併用 Tadalafil 和其他 PDE5 抑制劑。

5.12 對出血之影響

體外試驗顯示 Tadalafil 是一種 PDE5 選擇性抑制劑。PDE5 存在於血小板。

與單獨服用阿斯匹靈相比，同時服用阿斯匹靈與 Tadalafil 20 毫克不會延長出血時間。Tadalafil 尚未使用於有出血異常或嚴重胃潰瘍之病人。雖然 Tadalafil 未造成健康受試者出血時間延長，但若用於出血異常或嚴重胃潰瘍之病人時，應仔細評估其風險與效益，並謹慎用藥。

5.13 關於性傳染病之建議

使用 Tadalafil 無法保護病人免於罹患性傳染病。建議病人採取必要的保護措施以避免性傳染病，包括人類免疫不全病毒(HIV)。

5.14 開始良性攝護腺肥大治療之前，應考量其他泌尿道情形

在開始使用 Tadalafil 治療良性攝護腺肥大之前，應考量其他泌尿道情形可能造成相似的症狀。此外，攝護腺癌和良性攝護腺肥大可能併存。

5.15 半乳糖不耐症

Tadalafil 含有乳糖。病人有罕見遺傳性半乳糖不耐症，Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收異常不應使用此藥品。

6 不良反應 [依文獻記載]

6.1 臨床試驗經驗

臨床試驗是在不同的狀況下執行，不同藥物在臨床試驗中的藥物不良反應發生率是不可直接比較的，亦無法反應實際用藥時的情況。

全球臨床試驗中，有超過 9000 位男性受試者曾服用 Tadalafil。每日服用 Tadalafil 之臨床試驗中，分別有 1434、905 與 115 位受試者使用 Tadalafil 至少 6 個月、1 年與 2 年。需要時服用 Tadalafil 之臨床試驗中，分別有 1300 與 1000 位受試者服用 Tadalafil 至少 6 個月與 1 年。

需要時服用 Tadalafil 治療勃起功能障礙

八個主要、安慰劑對照、為期 12 週的第三期臨床試驗中，受試者平均年齡為 59 歲(範圍 22 至 88 歲)，因發生藥物不良反應而停止服用 Tadalafil 10 或 20 毫克的比率為 3.1%，相較於安慰劑者之比率為 1.4%。安慰劑對照，需要時服用 Tadalafil 之臨床試驗中的藥物不良反應如下表(見表 1)。

表 1：八個主要、安慰劑對照的臨床試驗中(包含一個糖尿病病人之試驗)，需要時服用 Tadalafil (10 或 20 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生治療相關副作用≥2%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=476)	Tadalafil 5 毫克 (N=151)	Tadalafil 10 毫克 (N=394)	Tadalafil 20 毫克 (N=635)
頭痛	5%	11%	11%	15%
消化不良	1%	4%	8%	10%
背痛	3%	3%	5%	6%
肉痛	1%	1%	4%	3%
鼻塞	1%	2%	3%	3%
潮紅 ^a	1%	2%	3%	3%
四肢疼痛	1%	1%	3%	3%

^a潮紅包括臉部潮紅及其他部位潮紅。

每日服用 Tadalafil 治療勃起功能障礙

三個安慰劑對照、為期 12 週或 24 週的第三期臨床試驗中，受試者平均年齡為 58 歲(範圍 21 到 82 歲)，病人因發生藥物不良反應而停止服用 Tadalafil 的比率為 4.1%，相較於安慰劑者之比率為 2.8%。

下表為 12 週的臨床試驗所通報的藥物不良反應(見表 2)。

表 2：三個主要、安慰劑對照、為期 12 週的第三期臨床試驗中(包含一個糖尿病病人之試驗)，每日服用 Tadalafil (2.5 或 5 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生治療相關副作用≥2%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=248)	Tadalafil 2.5 毫克 (N=196)	Tadalafil 5 毫克 (N=304)
頭痛	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%
潮紅	1%	1%	3%
肌肉痛	1%	2%	2%
咳嗽	0%	4%	2%
腹瀉	0%	1%	2%
鼻塞	0%	2%	2%
四肢疼痛	0%	1%	2%
泌尿道感染	0%	2%	0%
胃食道逆流	0%	2%	1%
腹痛	0%	2%	1%

下表是一個安慰對照，為期超過 24 週的臨床試驗，所通報的藥物不良反應(見表 3)。

表 3：一個安慰劑對照、為期 24 週的臨床試驗，每日服用 Tadalafil (2.5 或 5 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生治療相關副作用≥2%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=94)	Tadalafil 2.5 毫克(N=96)	Tadalafil 5 毫克 (N=97)
鼻咽炎	5%	6%	6%
腸胃炎	2%	3%	5%
背痛	3%	5%	2%
上呼吸道感染	0%	3%	4%
消化不良	1%	4%	1%
胃食道逆流	0%	3%	2%
肌肉痛	2%	4%	1%
高血壓	0%	1%	3%
鼻塞	0%	0%	4%

每日服用 Tadalafil 治療良性攝護腺肥大及勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大

三個安慰劑對照，為期 12 週的臨床試驗，兩個試驗為良性攝護腺肥大病人，一個試驗為勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人，受試者平均年齡為 63 歲(範圍 44 到 93 號)，病人因發生藥物不良反應而停止服用 Tadalafil 的比率為 3.6%，相較於服用安慰劑者之比率為 1.6%。導致兩位以上服用 Tadalafil 病人停藥的不良反應包括頭痛、上腹部疼痛和肌肉痛，下表為通報的藥物不良反應(見表 4)。

表 4：三個安慰劑對照、為期 12 週的臨床試驗，包括兩個每日服用 Tadalafil 治療良性攝護腺肥大及一個每日服用 Tadalafil 治療勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的試驗，病人每日服用 Tadalafil (5 毫克)，發生治療相關副作用≥1%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=576)	Tadalafil 5 毫克 (N=581)
頭痛	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%
腹瀉	1.0%	1.4%
四肢疼痛	0.0%	1.4%
肌肉痛	0.3%	1.2%
頭暈	0.5%	1.0%

此外，較少見的不良反應(<1%)包括胃食道逆流、上腹痛、噁心、嘔吐、關節痛與肌肉痙攣。

另一個安慰劑對照、為期 12 週，在日本、韓國和台灣執行的臨床試驗(試驗 L)，為良性攝護腺肥大的病人，受試者平均年紀為 63.1 歲(範圍 44.9 到 86.2 歲)，病人因發生藥物不良反應而停止服用 Tadalafil 5 毫克的比率為 4.5%，相較於服用安慰劑者之比率為 0.6%。導致兩位以上服用 Tadalafil 病人停藥的不良反應包括肌肉痛，下表為通報的藥物不良反應(見表 5)。

表 5：一個安慰劑對照、為期 12 週，在日本、韓國和台灣執行的臨床試驗，為良性攝護腺肥大的病人，病人每日服用 Tadalafil (5 毫克)，發生治療相關副作用≥ 1%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

不良反應	安慰劑 (N=154)	Tadalafil 5 毫克 (N=155)
肌肉痛	0.0%	3.9%
頭痛	0.6%	1.9%
背痛	0.6%	2.6%
腹瀉	0.0%	1.3%
過敏性鼻炎	0.0%	1.3%
噁心	0.0%	1.9%
消化不良	0.0%	1.3%
熱潮紅	0.0%	1.3%
肌肉緊	0.0%	1.3%
前列腺特異抗原增加	0.6%	1.3%

表 1 至表 4 列出背痛與肌肉痛的發生率。根據 Tadalafil 的臨床藥理試驗，背痛與肌肉痛一般發生在服藥後 12 至 24 小時，且通常於 48 小時內緩解。與 Tadalafil 相關之背痛與肌肉痛的特徵為：擴散性雙側下腰椎、臀部、大腿、胸椎與腰椎部肌肉疼痛，且臥姿時疼痛加劇。一般而言，通報的疼痛皆屬輕度或中度，且無需醫療照顧及緩解；嚴重背痛的報告較少(在所有報告中 <5%)。必須醫療照顧時，給與 acetaminophen 或非固醇類抗發炎藥物即有效果；然而有小部份受試者需要輕度麻醉藥品，如：可待因(codeine)。整體而言，約有 0.5%的需要時使用 Tadalafil 受試者，因背痛與肌肉痛而停藥。在為期 1 年的開放性延伸試驗中，背痛與肌肉痛的通報比率分別為 5.5%與 1.3%。 診斷測試，包括發炎、肌肉受傷、腎臟損傷等檢測中，並無任何證據顯示這些病人有任何醫學上有意義的潛在病狀。每日服用 Tadalafil 來治療勃起功能障礙、良性攝護腺肥大及勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的發生率詳見表 2, 3, 4。每日服用 Tadalafil 的所有適應症之臨床試驗中，背痛與肌肉痛的不良反應一般皆屬輕度或中度，其停藥的比率<1%。所有在需要時使用 Tadalafil 治療勃起功能障礙的安慰劑對照試驗中，腹瀉的通報較常發生在接受 Tadalafil 治療之大於或等於 65 歲的病人(2.5%病人)[見特殊族群用藥(8.5)]。

所有臨床試驗中，使用不同劑量的 Tadalafil，色彩視覺改變的報告極為少見(<0.1%病人)。下面列出需要時服用 Tadalafil 及每日服用 Tadalafil 的對照臨床試驗中，發生率較低(<2%)的藥物不良反應。這些不良反應與 Tadalafil 間的因果關係尚未確定。輕微、與藥物無關及報告過於不精確以致於不具意義者，在此不列出：

全身症狀 無力感、臉部水腫、疲勞、疼痛、末梢水腫。

心血管 心絞痛、胸痛、低血壓、心肌梗塞、姿勢性低血壓、心悸、昏厥、心跳過速。

消化系統 肝功能指數異常、口乾、吞嚥困難、食道炎、胃炎、GGTP 增高、糞便不成形、噁心、上腹疼痛、嘔吐、胃食道逆流、痔瘡便血、直腸出血。

骨骼肌肉 關節痛，頸部疼痛。

神經系統 頭暈、知覺遲鈍、失眠、感覺異常、嗜睡、暈眩。

腎臟與尿道 腎臟功能損傷。

呼吸系統 呼吸困難、鼻出血、咽炎。

皮膚與四肢 搔癢感、紅疹、出汗。

眼睜 視線模糊、色彩視覺改變、結膜炎(包括結膜充血)、眼睛痛、眼淚增多、眼皮腫脹。

耳朵 突發性聽力減退或喪失、耳鳴。

泌尿生殖系統 不正常持續勃起，無意識陰莖勃起。

6.2 上市後經驗

下列為 Tadalafil 核准後的使用經驗發現的不良反應。這些不良反應是由不特定人數的群體自發性的回報，無法確實估計其發生頻率或建立與藥物的因果關係。依照嚴重度、通報頻率、缺乏清楚的因果關係或綜合上列因素，選出納入。

心血管 癱瘓血管藥品上市後，曾通報與短期服用 Tadalafil 相關的嚴重心血管不良反應，包括心肌梗塞、突發性心臟猝死、中風、胸痛、心悸以及心跳過速。這些病人(多數但不全部)，本身具有心血管方面的危險因子。這些事件多數發生在性行為過程中或性行為結束後不久，少數於服用 Tadalafil 後不久且無性行為時發生。其他則發生在服用 Tadalafil 後且性行過後數小時至數天內。無法判斷這些事件與服用 Tadalafil、性行為、病人本身的心血管疾病與綜合上述因素或與其他因素是否直接相關[見警語和注意事項(5.1)]。 **全身症狀** 過敏反應，包括蕁麻疹、Stevens-Johnson 症候群及脫落性皮膚炎。

神經系統 偏頭痛、癲癇及癲癇之復發、暫時性全面失憶症。

眼睜 視野缺陷、視網膜靜脈阻塞、視網膜動脈阻塞。

非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)，為視力減退包括永久性視力喪失的原因之一，曾有少數上市後藥品的報告， 病人短期服用 PDE5 抑制劑，包括 Tadalafil，發生 NAION。這些病人，多數但不全部有解剖上或血管方面的潛在危險因子可能發生 NAION，這些危險因子包括，但不限於：低視神經凹陷/視神經盤比例(low cup to disc ratio) (「crowded disc」)、年齡超過 50 歲、糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高血脂和抽煙。[見警語和注意事項(5.4)]。

耳朵 曾有病人短期服用 PDE5 抑制劑，包括 Tadalafil，發生突發性聽力減退或喪失的藥品上市後案例報告。這些案例中的某些病人其醫療狀況和其他的因子可能與其耳朵不良反應相關，許多案例的醫療追蹤報告十分有限。無法判斷這些通報的不良反應與服用 Tadalafil、病人潛在的聽力喪失危險因子與綜合上述因素或與其他因素是否直接相關[見警語和注意事項(5.5)]。

泌尿系統 持續勃起症[見警語和注意事項(5.3)]。

7 藥物交互作用 [依文獻記載]

7.1 可能與 Tadalafil 發生藥效學上的交互作用

Nitrates 類藥物-禁止將 Tadalafil 給與正在服用任何形式 Nitrates 類藥物的病人。臨床藥理學試驗顯示，Tadalafil 可能會加強 Nitrates 類藥物的降壓效果。對於已服用 Tadalafil 的病人，若判定有醫學上的必要性而必須服用 Nitrates 類藥物以解除其生命危害之情況，至少需於上次服用 Tadalafil 48 小時後，才可考慮使用 Nitrates 類藥物。在上述情況下給與 Nitrates 類藥物時，須適當的監控血液動力學並進行嚴密的醫療監督[見用法用量(2.6)、禁忌症(4.1)及臨床藥理學(12.2)]。

Alpha 阻斷劑-合併使用 PDE5 抑制劑與 alpha 阻斷劑時須特別小心。PDE5 抑制劑(包括 Tadalafil)與 alpha 腎上腺素阻斷劑，皆屬血管擴張劑，可造成血壓下降。當血管擴張劑合併使用時，對血壓影響的相加效果是可預期的。已有臨床藥理試驗針對同時服用 Tadalafil 與 doxazosin、tamsulosin 或 alfuzosin 進行研究[見用法用量(2.6)、警語和注意事項(5.6)及臨床藥理學(12.2)]。

降血壓藥物-PDE5 抑制劑(包括 Tadalafil)，是輕度全身性血管擴張劑。有臨床藥理試驗針對 Tadalafil 可能加強下列降血壓藥物之降血壓效果：amlodipine、angiotensin II 受體阻斷劑、bendrofluzide、enalapril 及 metoprolol 進行評估。相較於安慰劑，Tadalafil 與上述藥物併用時，會造成小幅度的血壓降低[見警語和注意事項(5.6)及臨床藥理學(12.2)]。

酒精-酒精與 Tadalafil (一種 PDE5 抑制劑)皆屬輕度血管擴張劑。併用輕度血管擴張劑時，每個單一藥物的降壓效果可能增加。足量的酒精(如：5 單位或更多)與 Tadalafil 併用會增加發生姿勢性的病徵與症狀，包括心跳加速、站立時血壓降低、頭暈與頭痛等。Tadalafil 與酒精不會影響彼此在血液中的濃度[見警語和注意事項(5.9)及臨床藥理學(12.2)]。

7.2 其他可能影 Tadalafil 的藥物[見用法用量(2.6)及警語和注意事項(5.10)] **制酸劑**-同時服用制酸劑(氫氧化鎂/氫氧化鋁)與 Tadalafil 會減低 Tadalafil 的吸收速率，但不影響其暴露量(AUC)。

H₂拮抗劑，如：Nizatidine-服用 nizatidine 會造成胃部 pH 值上升，但對藥物動力學無顯著影響。

Cytochrome P450 抑制劑-Tadalafil 是 CYP3A4 的受質，主要由 CYP3A4 進

行代謝。研究顯示抑制 CYP3A4 的藥物會增加 Tadalafil 的暴露量。CYP3A4，如：Ketoconazole -Ketoconazole (每日 400 毫克)為一選擇性且強效的 CYP3A4 抑制劑，會增加單一劑量給與 Tadalafil 20 毫克的暴露量(AUC)達 312%，以及 C_{max} 增加達 22% (與僅服用 Tadalafil 20 毫克者相比)。Ketoconazole (每日 200 毫克)可增加單一劑量給與 Tadalafil 10 毫克的暴露量(AUC)達 107%，以及 C_{max} 增加達 15% (與僅服用 Tadalafil 10 毫克者相比)[見用法用量(2.6)]。

雖然沒有針對其他的 CYP3A4 抑制劑(如 erythromycin、itraconazole 及葡萄柚果汁)進行研究，這些藥物亦可能增加 Tadalafil 的暴露量。

HIV 蛋白酶抑制劑-Ritonavir (500 或 600 毫克每日 2 次，血中濃度達穩定狀態時)為 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 與 CYP2D6 的抑制劑，可增加單一劑量給與 Tadalafil 20 毫克的暴露量(AUC) 32%，並降低 C_{max} 30% (與僅服用 Tadalafil 20 毫克者相比)。Ritonavir (200 毫克每日 2 次)會增加單一劑量給與 Tadalafil 20 毫克的暴露量(AUC)達 124%，但不影響其 C_{max} (與僅服用 Tadalafil 20 毫克者相比)。雖然尚未研究特定的交互作用，其他的 HIV 蛋白酶抑制劑亦可能增加 Tadalafil 的暴露量[見用法用量(2.6)]。

Cytochrome P450 誘導劑-研究顯示能誘發 CYP3A4 作用之藥物會降低

Tadalafil 的暴露量。

CYP3A4，如：Rifampin- Rifampin (每日 600 毫克)是一種 CYP3A4 誘導劑，可降低單一劑量給與 Tadalafil 10 毫克的暴露量(AUC) 88%，以及降低 46% 的 C_{max} (與僅服用 Tadalafil 10 毫克者相比)。雖然尚未研究特定的藥物交互作用，其他的 CYP3A4 誘導劑，如 carbamazepine、phenytoin 與 phenobarbital 亦可能降低 Tadalafil 的暴露量。無須調整原劑量。併用 rifampin 或其他 CYP3A4 誘導劑會降低 Tadalafil 的暴露量，每日服用 Tadalafil 的療效會降低是可預期的，但降低療效的程度仍未知。

7.3 Tadalafil 對其他藥物的影響

Aspirin-Tadalafil 不會延長 Aspirin 引起的出血時間。

Cytochrome P450 作用劑-Tadalafil 應該不會對經由 cytochrome P450 (CYP) 代謝之藥物的清除率，造成臨床上有意義的抑制或誘導作用。研究已確認 Tadalafil 不會抑制或誘導 CYP450 酵素，包括 CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP2E1。

CYP1A2 (如：Theophylline)-Tadalafil 對 theophylline 之藥物動力學沒有顯著的影響。當使用 theophylline 之受試者同時服 Tadalafil 時，曾觀察到小幅增加(每分鐘 3 下)心跳速率。

CYP2C9 (如：Warfarin)-Tadalafil 對 S-warfarin 或 R-warfarin 的暴露量(AUC)沒有顯著的影響；Tadalafil 亦不影響由 warfarin 所引起的 prothrombin 時間變化。

CYP3A4 (如：Midazolam 或 Lovastatin)-Tadalafil 對 midazolam 或 lovastatin 之暴露量(AUC)沒有顯著的影響。

P-glycoprotein (如：Digoxin)-連續 10 天同時給與 Tadalafil (40 毫克每日一次)與 digoxin (每日 0.25 毫克)，對健康受試者 digoxin 的穩定狀態藥物動力學沒有顯著影響。

8 特殊族群用藥 [依文獻記載]

8.1 懷孕

風險摘要

Tadalafil 不適用於女性。沒有懷孕女性使用 Tadalafil 之資料以告知任何不良發育結果的藥物相關風險。動物生殖試驗中，在器官形成時期給予懷孕大鼠或小鼠口服 Tadalafil，暴露於高達人體最大建議劑量(MRHD) 20 mg/天的 11 倍時，並未觀察到不良的發育影響(請見資料)。

資料

動物試驗資料

於器官形成期給與懷孕大鼠或小鼠口服 11 倍人類建議最高劑量(MRHD，每日 20 毫克)的動物生殖毒性試驗中，沒有觀察到致畸胎性、胚胎毒性或胎兒毒性的證據。在一項大鼠的胎兒產前/產後發展研究中發現，若懷孕期間給與超過 10 倍 MRHD 的 Tadalafil (以 AUC 為基準)，則新生鼠存活率會降低。當給與超過 16 倍 MRHD 的 Tadalafil (以 AUC 為基準)，會造成母鼠產生毒性。存活的子代其發育及生殖能力正常。

在其他的大鼠胎兒出生前和出生後的發展研究中，給與 60、200 與 1000 毫克/公斤的劑量，發現幼鼠出生後存活率下降。對於母體毒性及發育毒性其未觀察到反應劑量(no observed effect level, NOEL)分別為 200 毫克/公斤/天及 30 毫克/公斤/天。這些劑量的 AUC 分別約為人類 MRHD (20 毫克)暴露劑量(AUC)的 16 與 10 倍。

在大鼠中，Tadalafil 與/或其代謝物可穿過胎盤，使胎兒暴露於其中。

8.2 哺乳

風險摘要

Tadalafil 不適用於女性。

目前沒有關於 Tadalafil 和/或其代謝物進入人類乳汁、其對哺乳嬰兒之影響、或對乳汁分泌影響之資訊。Tadalafil 與其代謝物在泌乳大鼠乳汁內，濃度約為血液中的 2.4 倍。

8.3 具有生育能力的男性與女性

不孕

根據 3 項成人男性試驗的資料，在為期 6 個月、使用 10 mg Tadalafil 的試驗以及為期 9 個月、使用 20 mg Tadalafil 的試驗中，Tadalafil 會降低精子濃度。在為期 6 個月、使用 20 mg Tadalafil 的試驗中，沒有發現此現象。使用 Tadalafil 10 mg 或 20 mg，對睪丸素、黃體成長激素或濾泡刺激素的平均濃度不會產生不良影響。兩項試驗中精子濃度降低的臨床意義尚不明。目前沒有試驗評估 Tadalafil 對男性生育力的影響[見臨床藥理學(12.2)]。

根據動物試驗，在狗中觀察到精子的生成減少，但在大鼠中未發現此現象[見非臨床毒理學(13.1)]。

8.4 孩童使用

Tadalafil 不適用於孩童。對於 18 歲以下的病人的安全性與療效未知。

一項針對裘馨氏肌肉萎縮症兒科病人(7~14歲)的隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，每天接受 Tadalafil 0.3 mg/kg、Tadalafil 0.6 mg/kg 或安慰劑，為期 48 週，未能在一系列評估中顯示以 Tadalafil 治療對肌肉強度和體能表現有任何效益。

幼年動物試驗

一項針對出生後第 14 至 90 天的幼鼠試驗，口服 Tadalafil 60、200 和 1000 mg/kg/day 的劑量，並未觀察到不良影響。其所達到的 Tadalafil 最高血漿暴露濃度(AUC)約為在 MRHD 觀察到的 10 倍。

8.5 老年人使用

所有 Tadalafil 用來治療勃起功能障礙的臨床試驗中，約有 19%的受試者年齡大於等於 65 歲，其中約有 2%年齡大於等於 75 歲。所有 Tadalafil 用來治療良性攝護腺肥大(包含勃起功能障併有良性攝護腺肥大)的臨床試驗中，約有 40%的受試者年齡大於 65 歲，其中約有 10%年齡大於等於 75 歲。臨床試驗並未發現年長受試者(年齡大於 65 歲或年齡大於等於 75 歲)的安全性與療效與年輕受試者(年齡小於等於 65 歲)之差異，然而，在需要時使用 Tadalafil 治療勃起功能障礙的安慰劑對照試驗中，腹瀉的通報較常發生在接受 Tadalafil 治療之大於或等於 65 歲的病人(2.5%病人)[見不良反應(6.1)]。不需根據年齡調整劑量。然而，仍應考量部分年長病人對於用藥的高敏感性[見臨床藥理學(12.3)]。

8.6 肝臟功能不全病人

臨床藥理研究中，輕度和中度肝功能不全(Child-Pugh Class A 和 B 的受試者服用 10 毫克後，其 Tadalafil 暴露量(AUC)與健康受試者相似。目前尚未有 10 毫克以上之 Tadalafil 用在肝功能損害的病人資料。嚴重肝臟功能不全(Child-Pugh C)病人之資料尚不足[見用法用量(2.5)及警語和注意事項(5.8)]。

8.7 腎臟功能不全病人

臨床藥理研究中，肌酐清除率 30-80 毫升/分鐘的受試者，在服用單一劑量 Tadalafil (5-10 毫克)後，其 Tadalafil 暴露量(AUC)變成二倍。接受透析的末期腎衰竭受試者，在服用單一劑量 Tadalafil (10 及 20 毫克)後，其 C_{max} 變為二倍，AUC 變為 2.7 至 4.8 倍。與腎功能正常的受試者相比，腎臟功能不全病人之 methylcatechol (未結合者及和 glucuronide 結合者)之暴露量為前者之

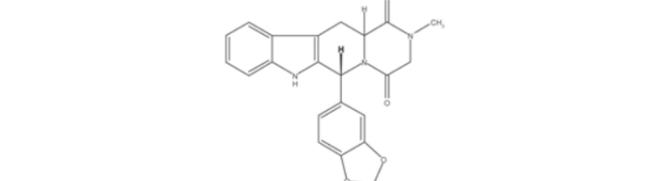
二至四倍。於服藥後 24 至 30 小時間進行血液透析，對於 Tadalafil 或其代物的清除沒有幫助。在一個劑量為 10 毫克的臨床藥理試驗(N=28)中，曾有肌酐清除率 30-50 毫升/分鐘的男性病人發生背痛，此成為其限制用藥的不良反應。當劑量為 5 毫克時，背痛的發生率及嚴重程度，與一般族群沒有顯著差異。血液透析的病人於服用 10 或 20 毫克 Tadalafil 後，並無背痛的案例報告[見用法用量(2.5)及警語和注意事項(5.7)]。

10 藥物過量 [依文獻記載]

曾給與健康受試者最高至 500 毫克的單一劑量，也曾給過病人每天多次劑量最高 100 毫克，副作用與較低劑量所見相似。萬一給藥過量，必須採用標準支持性療法。血液透析對 Tadalafil 的清除沒有幫助。

11 概況

Tadalafil 為具選擇性的環狀單磷鳥糞核糖苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)-特定的磷酸雙水解酶第五型(phosphodiesterase type 5, PDE5)的抑制劑。分子式為 C₂₂H₁₉N₃O₄，分子量為 389.41，其結構為：



化學結構為 pyrazino[1', 2':1, 6]pyrido[3, 4-b]indole-1, 4-dione, 6-(1, 3-benzodioxol-5-yl)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-hexahydro-2-methyl-(6R, 12aR)。為不溶於水之結晶固體，僅微溶於乙醇。

Tadalafil 為黃色圓形雙凸面口服膜衣錠。每顆錠劑含 5 毫克之 Tadalafil，並包含下列非活性成分：Mannitol, PVP K30, Sodium Lauryl Sulfate, Croscarmellose Sodium, Magnesium Stearate, Hypromellose, Lactose, Triacetin, Titanium Dioxide 及 Ferric Oxide Yellow。

12 臨床藥理學 [依文獻記載]

12.1 作用機轉

性刺激過程造成的陰莖勃起，是因為陰莖動脈與海綿體平滑肌放鬆造成的陰莖血流增加。此反應是藉由神經末梢與內皮細胞釋出的一氧化氮(NO)，刺激平滑肌細胞合成 cGMP。Cyclic GMP 會使平滑肌放鬆，並增加血流流入陰莖。抑制 PDE5 時會造成 cGMP 的濃度增加而增強勃起功能。Tadalafil 有抑制 PDE5 的作用。一氧化氮必須藉由性刺激才能造成局部釋出，若無性刺激，則 Tadalafil 沒有抑制 PDE5 的作用。

PDE5 抑制 cGMP 濃度的效果除了海綿體及肺動脈之外，在攝護腺平滑肌、膀胱及其血管系統亦可發現。減緩良性攝護腺肥大症狀的機轉尚未確立。體外研究顯示 Tadalafil 是 PDE5 的選擇性抑制劑。PDE5 可在海綿體、攝護腺、膀胱的平滑肌，及血管和內臟平滑肌、骨骼肌、尿道、血小板、腎臟、肺、小腦、心臟、肝臟、陰莖、儲精囊和胰臟中發現。

體外研究顯示 Tadalafil 對 PDE5 的作用比其他磷酸雙水解酶(phosphodiesterase)強。這些研究顯示 Tadalafil 對 PDE5 的作用比在心臟、腦部、血管、肝臟、白血球、骨骼肌和其他器官發現的 PDE1、PDE2、PDE4 和 PDE7 酵素強 10000 倍以上。Tadalafil 對 PDES 的作用比在心臟和血管發現的 PDE3 酵素強 10000 倍以上。另外，Tadalafil 對 PDE5 的作用比在視網膜出現和負責光轉移的 PDE6 酵素強約 700 倍。Tadalafil 到 PDE5 的作用也比 PDE8、PDE9 和 PDE10 強 9000 倍以上。Tadalafil 對 PDE5 的作用比 PDE11A1 及 PDE11A4 分別強約 14 倍及 40 倍(PDE11 有 4 種已知型，此為其中兩種)。PDE11 是一種位於人類攝護腺、睪丸、骨骼肌及其他組織(如：腎上腺皮質)的酵素。體外實驗顯示，在療效濃度範圍內，Tadalafil 會抑制人類重組 PDE11A1 並輕微抑制 PDE11A4 活性。人體內 PDE11 的抑制作用在生理學的角色及臨床結果尚未有明確的定義。

12.2 藥效學特性

對血壓的影響

給與健康男性受試者 Tadalafil 20 毫克，與安慰劑組相比，在仰臥時的收縮壓和舒張壓(平均最大降壓差異分別為 1.6/0.8 mmHg)、站立時收縮壓和舒張壓(平均最大降壓差異分別為 0.2/4.6 mmHg)並無明顯的差異，且心跳速率沒有明顯的改變。

與 Nitrates 類藥物併用時對血壓的影響

臨床藥理試驗顯示 Tadalafil (5 至 20 毫克)會加強 Nitrates 類藥物的降壓效果。因此，將 Tadalafil 給與正在服用 Nitrates 類藥物的病人為配伍禁忌[見禁忌症(4.1)]。

曾有試驗評估硝化甘油與 Tadalafil 交互作用的程度，及當病人服 Tadalafil 後若發生生命危急狀況，是否可使用硝化甘油。此研究為雙盲、安慰劑對照的交叉試驗，共有 150 位男性受試者，年齡至少 40 歲(包括糖尿病病人與/或受控制的高血壓病人)，連續 7 天每日服用 Tadalafil 20 毫克或安慰劑。受試者於預定的時間點使用 0.4 毫克之硝化甘油(NTG)舌下錠，分別為最後一次服用 Tadalafil 後 2、4、8、24、48、72 與 96 小時。該試驗之目的在測定服用 Tadalafil 後多久才不會觀察到血壓明顯改變的交互作用。結果顯示，於 24 小時內(包括 24 小時)，可觀察到 Tadalafil 與硝化甘油舌下錠具顯著藥物交互作用。在最後一次服用 Tadalafil 後 48 小時，大多數血液動力學測試並未發現 Tadalafil 與硝化甘油舌下錠的交互作用，雖然與安慰劑組相比，某些服用 Tadalafil 的受試者在這個時間點的血壓降低的幅度仍較大。48 小時後其交互作用則幾乎不可偵測(見圖 1)。

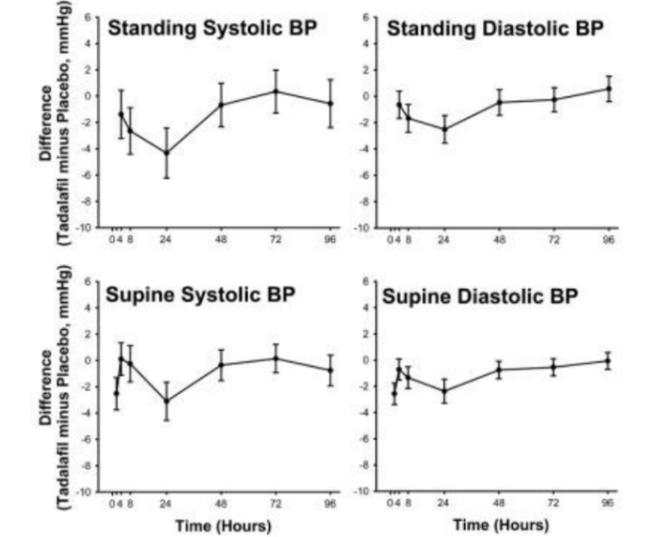


圖 1：最後一次服用 Tadalafil 20 毫克或安慰劑後 2 (僅測量臥姿)、4、8、24、48-72 與 96 小時使用硝化甘油舌下錠，測量血壓最大變化量的平均(Tadalafil 組減去安慰劑組，包含 90%信賴區間)

因此，禁止同時使用 Tadalafil 與 Nitrates 藥物。對於已服用 Tadalafil 的病人，在有生命危急之必要醫療情形需使用 Nitrates 類藥物時，應至少於最後一次服用 Tadalafil 48 小時後，再考慮使用 Nitrates 類藥物。於這種狀況下，Nitrates 藥物應只能在有周密醫療照護下且有適當血液動態監測下給與[見禁忌症(4.1)]。

與 alpha 阻斷劑併用時對血壓的影響

六個隨機、雙盲、交叉比對的臨床藥理試驗，針對 Tadalafil 與 alpha 阻斷劑對健康男性受試者可能的交互作用進行研究[見用法用量(2.6)及警語和注意事項(5.6)]。其中的 4 個試驗，針對每日服用(至少 7 日) alpha 阻斷劑的健康男性受試者，單次口服給與 Tadalafil。另外兩個試驗，針對連續每日服用 Tadalafil 的健康男性受試者，每日給與口服 alpha 阻斷劑(至少 7 日)。

Doxazosin-三個臨床藥理試驗針對 Tadalafil 及 doxazosin (一種 alpha[1]-腎上腺素阻斷劑)進行研究。

第一個 doxazosin 試驗為二階段、交叉比對之設計，針對每日口服 8 毫克之 doxazosin 健康受試者(N=18)，單次口服給與 Tadalafil 20 毫克或安慰劑。在至少連續 7 日每日服用 doxazosin 後，在同一時間給與受試者 doxazosin 與 Tadalafil 或安慰劑(見表 6 與圖 2)。

表 6：第一個 doxazosin 試驗(8 毫克/天)：收縮壓平均最大降幅(95%信賴區間)

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅(mmHg)	Tadalafil 20 毫克
臥姿	3.6 (-1.5, 8.8)
站姿	9.8 (4.1, 15.5)

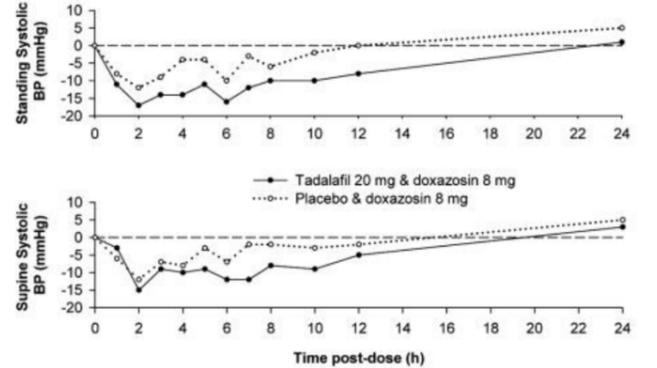


圖 2：第一個 doxazosin 試驗：由基準點開始之收縮壓平均變化量

服用 Tadalafil 或安慰劑後第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 與 24 小時，手動測量血壓。Outlier 定義為：受試者站立收縮壓<85 mmHg，或任何一個時間點與基準點相比站立收縮壓降低> 30 mmHg。Tadalafil 20 毫克與安慰劑組，分別有 9 位與 3 位受試者屬 outlier。Tadalafil 與安慰劑組分別有 5 位與 2 位受試者，站立收縮壓與基準點相比降低> 30 mmHg；Tadalafil 與安慰劑組分別有 5 位與 1 位受試者，站立收縮壓<85 mmHg，這些受試者均為 outlier。針對可能與血壓有關的嚴重藥物不良反應進行評估。安慰劑組沒有發生這類不良反應，Tadalafil 組則有 2 個案例。有 1 個受試者於服藥後 7 小時開始產生眩暈並持續 5 天，這位病人先前服 doxazosin 與安慰劑時曾經發生輕微的眩暈。另外有 1 位受試者於服藥後 25 分鐘開始產生頭暈，並持 1 天。沒有暈厥的案例。

第二個 doxazosin 試驗中，針對每日服用 doxazosin 4 或 8 毫克的健康受試者給與單次口服 Tadalafil 20 毫克。本試驗(受試者 N=72)分為 3 部分進行，各為 3 階段交叉比對。

Part A (N=24)，受試者進行劑量調整，每天 8 a.m.時給與 doxazosin 4 毫克，並於 8 a.m.、4 p.m.或 8 p.m.給與 Tadalafil。無安慰劑作為對照組。

Part B (N=24)，受試者進行劑量調整，每天 8 p.m.時給與 doxazosin 4 毫克，並於 8 a.m.、4 p.m.或 8 p.m.給與 Tadalafil。無安慰劑作為對照組。

Part C (N=24)，受試者進行劑量調整，每天 8 a.m.時給與 doxazosin 8 毫克，並於 8 a.m.或 8 p.m.給與 Tadalafil 或安慰劑。

表 7 與圖 3 列出本試驗中以安慰劑為對照的部份(Part C)，受試者於服藥後 12 小時內，扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅。

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅 (mmHg)	於 8 a.m.給與 Tadalafil 20 毫克	於 8 p.m.給與 Tadalafil 20 毫克
動態血壓測量儀 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring：ABPM)	7	8

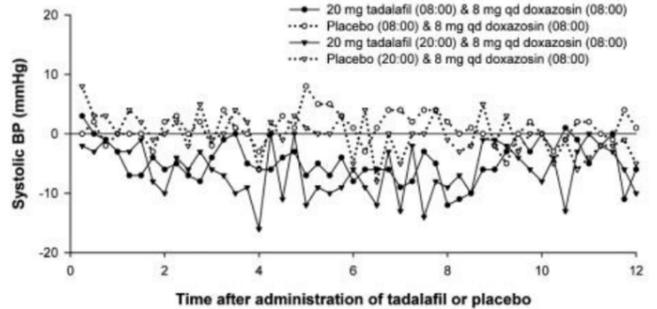


圖 3：第二個 Doxazosin 試驗(Part C)：由基準點開始之收縮壓平均變化量
受試者於服用 Tadalafil 或安慰劑後，每 15 至 30 分鐘以動態血壓測量儀測量血壓至第 36 小時。Outlier 定義為：受試者站立收縮壓<85 mmHg，或任何一個時間點與基準點相比站立收縮壓降低> 30mmHg。

Part C 的 24 位受試者，於 8 a.m.服用 Tadalafil 或安慰劑後的 24 小時內，Tadalafil 組有 16 位受試者屬 outlier，安慰劑組有 6 位受試者屬 outlier-Tadalafil 與安慰劑組分別有 5 位與 2 位受試者，站立收縮壓<85 mmHg；Tadalafil 與安慰劑組分別有 15 位與 4 位受試者，站立收縮壓與基準點相比降低> 30 mmHg，這些受試者均屬 outlier。

於 8 p.m.服藥後的 24 小時內，Tadalafil 組有 17 位受試者屬 outlier，安慰劑組有 7 位受試者屬 outlier。Tadalafil 與安慰劑組分別有 10 位與 2 位受試者，站立收縮壓<85 mmHg；Tadalafil 與安慰劑組就分別有 15 位與 5 位受試者，站立收縮壓與基準點相比降低> 30 mmHg，這些受試者均屬 outlier。有其他服用 Tadalafil 或安慰劑的受試者於 24 小時後被歸類為 outlier。

針對可能與血壓有關的嚴重藥物不良反應進行評估。在這個試驗中(N=72)，Tadalafil 組有 2 個案例報告(1 位受試者於服藥後 10 小時開始發生有症狀的低血壓，持續約 1 小時；另 1 位受試者為服藥後 11 小時發生頭暈，持續 2 分鐘)。安慰劑組沒有發生這類不良反應。於服用 Tadalafil 前的 doxazosin 導入期，有 1 個頭暈的嚴重不良反應報告。

第三個 doxazosin 試驗為二階段、交叉比對之設計，連續 28 天，每天單次給與健康受試者(45 位接受治療；37 位完成試驗)Tadalafil 5 毫克或安慰劑。7 天後，每日給與受試者 doxazosin 1 毫克，並於接下來的 21 天內，逐漸調整劑量至每日 4 毫克 (1 毫克 7 天、2 毫克 7 天、4 毫克 7 天)。試驗結果如表 8 所列。

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅	Tadalafil 5 毫克	
服用 Doxazosin 4 毫克的第 1 天	臥姿	2.4 (-0.4, 5.2)
	站立	-0.5 (-4.0, 3.1)
服用 Doxazosin 4 毫克的第 7 天	臥姿	2.8 (-0.1, 5.7)
	站立	1.1 (-2.9, 5.0)

於下列時間點手動測量血壓：服藥前測兩次(-30 與 -15 分鐘)，服用 doxazosin (1 毫克、2 毫克、4 毫克)後第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 與 24 小時，及服用 4 毫克者的第 7 天。

服用第一劑 doxazosin 1 毫克後，Tadalafil 5 毫克組沒有 outlier，安慰劑組有 1 個 outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg。服用第一劑 doxazosin 2 毫克後，Tadalafil 5 毫克組有 2 個 outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg；安慰劑組沒有 outlier。

服用第一劑 doxazosin 4 毫克後，Tadalafil 5 毫克組沒有 outlier，安慰劑組有 2 個 outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg。

服用第一劑 doxazosin 4 毫克後，Tadalafil 5 毫克組有 1 個 outlier，安慰劑組有 3 個 outlier，其站立收縮壓<85 mmHg。於服用 doxazosin 4 毫克後第七天，

Tadalafil 5 毫克組沒有 outlier，安慰劑組就有 1 例站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg，另外有 1 例其站立收縮壓<85 mmHg。所有可能與血壓有關的藥物不良反應皆為輕度或中度。本試驗中有 2 個暈厥案例，1 例為單獨服用 Tadalafil 5 毫克，另外 1 名受試者則是併用 Tadalafil 5 毫克與 doxazosin 4 毫克。

Tamsulosin-第一個 tamsulosin 試驗為三階段、交叉比對之設計，針對每日服用一次 tamsulosin 0.4 毫克(為一選擇性 alpha[1A]-腎上腺素阻斷劑)的健康受試者(N=18)，單次口服給與 Tadalafil 10、20 毫克或安慰劑。受試者於服用 tamsulosin 至少七日後，於服用 tamsulosin 後 2 小時，即服用 Tadalafil 或安慰劑。

表 9：第一個 Tamsulosin (0.4 毫克/天)試驗：收縮壓之平均最大降幅(95%信賴區間)

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅 (mmHg)	Tadalafil 10 毫克	Tadalafil 20 毫克
臥姿	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)
站立	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)

服用 Tadalafil 或安慰劑後第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 與 24 小時，手動測量血壓。服用 Tadalafil 10 毫克、20 毫克與安慰劑組，分別有 2 位、2 位與 1 位受試者屬 outlier (受試者在任何一個時間點與基準點相比站立收縮壓降低>30 mmHg)。沒有任何受試者的站立收縮壓<85 mmHg。沒有任何可能與血壓有關的嚴重藥物不良反應案例。沒有暈厥的案例。

第二個 tamsulosin 試驗為二階段、交叉比對之設計，連續 14 天，每天單次給與健康受試者(39 位接受治療；35 位完成試驗)Tadalafil 5 毫克或安慰劑。每個階段的後 7 天，在每日額外給與 tamsulosin 0.4 毫克。

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅	Tadalafil 5 毫克	
服用 Tamsulosin 0.4 毫克的第 1 天	臥姿	-0.1 (-2.2, 1.9)
	站立	0.9 (-1.4, 3.2)
服用 Tamsulosin 0.4 毫克的第 7 天	臥姿	1.2 (-1.2, 3.6)
	站立	1.2 (-1.0, 3.5)

於下列時間點手動測量血壓：服藥前測兩次(-30 與 -15 分鐘)，服用 tamsulosin 後第 1、6 及 7 日之第 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12 與 24 小時。沒有 outlier (受試者在任何一個時間點與基準點相比站立收縮壓降低>30 mmHg)。安慰劑併用 tamsulosin 組(於第 7 天)與 Tadalafil 併用 tamsulosin 組(於第 6 天)各有 1 例站立收縮壓<85 mmHg。沒有任何可能與血壓有關的嚴重藥物不良反應案例。沒有暈厥的案例。

Alfuzosin-一個二階段、交叉比對之試驗，針對每日服用一次 alfuzosin HCl 10 毫克(一種 alpha[1]-腎上腺素阻斷劑)緩釋錠的健康受試者，單次口服給與 Tadalafil 20 毫克或安慰劑(17 位完成試驗者)。受試者於服用 alfuzosin 至少七日後，於服用 alfuzosin 後 4 小時，即服用 Tadalafil 或安慰劑。

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅(mmHg)	Tadalafil 20 毫克
臥姿	2.2 (-0.9, -5.2)
站立	4.4 (-0.2, 8.9)

服用 Tadalafil 或安慰劑後第 1、2、3、4、6、8、10、20 與 24 小時，手動測量血壓。服用 Tadalafil 20 毫克組，有 1 例 outlier (受試站之立收縮壓<85 mmHg)。沒有受試者在任何一個時間點與基準點相比站立收縮壓降低>30 mmHg。沒有任何可能與血壓有關的嚴重藥物不良反應案例。沒有暈厥的案例。

與降血壓藥物併用時對血壓的影響

Amlodipine -有一個評估 amlodipine (每天 5 毫克)與 Tadalafil 10 毫克交互作用的試驗。Tadalafil 與 amlodipine 不會影響彼此的血中濃度。與安慰劑組相比，併用 amlodipine 與 Tadalafil 10 毫克的受試者，其臥姿收縮壓/舒張壓的平均降低量為 3/2 mmHg。另一個相似的試驗結果顯示，併用 amlodipine 與 Tadalafil 20 毫克的受試者，與安慰劑組相比，沒有臨床上顯著的差異。

血管收縮素 II (Angiotensin II) 受體阻斷劑(無論有無併用其他降血壓藥物)-有一個評估血管收縮素 II 受體阻斷劑與 Tadalafil 20 毫克交互作用的試驗。試驗受試者正在服用任何市售之血管收縮素 II 受體阻斷劑，可以為單方、為複方中的其中一個成分或為多種抗高血壓療程的一部份。服藥後，由動態血壓檢結果顯示 Tadalafil 組之收縮壓/舒張壓與安慰劑組的差值為 8/4 mmHg。*Bendrofluzide*-有一個評估每日服用 bendrofluzide 2.5 毫克 Tadalafil 10 毫克交互作用的試驗。服用 bendrofluzide 的受試者於服用 Tadalafil 10 毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓之平均降低量 6/4 mmHg，相較於安慰劑。

Enalapril-有一個評估每日服用 enalapril 10 至 20 毫克與 Tadalafil 10 毫克交互作用的試驗。服用 enalapril 的受試者於服用 Tadalafil 10 毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓之平均降低量為 4/1 mmHg，相較於安慰劑。

Metoprolol -有一個評估每日服用 metoprolol 25 至 200 毫克緩釋錠與 Tadalafil 10 毫克交互作用的試驗。服用 metoprolol 的受試者於服用 Tadalafil 10 毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓之平均降低量為 5/3 mmHg，相較於安慰劑。

與酒精併用時對血壓的影響

酒精與 PDE5 抑制劑，包括 Tadalafil，皆屬於輕度全身性血管擴張劑。有三個臨床藥理試驗，針對 Tadalafil 與酒精可能的交互作用進行研究。其中兩個試驗的酒精劑量為 0.7 公克/公斤，相當於大約 6 盎司 80 度伏特加於 80 公斤成年男性身上，其中一個試驗 Tadalafil 的劑量為 10 毫克，另一個試驗為 20 毫克。試驗開始的 10 分鐘內，受試者喝完所有劑量的酒精。其中一個試驗，受試者的血中酒精濃度為 0.08%。這兩個試驗中，與單獨使用酒精相比，併用酒精與 Tadalafil 組有較多病人有臨床上顯著的血壓下降。某些受試者有姿勢性頭暈及姿勢性低血壓。當併用 Tadalafil 20 毫克及較少量的酒精(0.6 公克/公斤，相當於大約 4 盎司 80 度伏特加，於 10 分鐘內喝完)，沒有發生姿勢性低血壓，頭暈則與單獨飲酒的頻率一般，且酒精的降血壓效果並未被增加。Tadalafil 與酒精不會影響彼此在血液中的濃度。

對於運動壓力測試之影響

一個臨床藥理試驗中，針對 Tadalafil 對心臟功能、血液動力學及運動耐受度的效果進行研究。在盲目、交叉比對的試驗中納入 23 位患有穩定冠狀動脈疾病的受試者，且有證據顯示運動會引發這些人的心臟缺血。主要試驗指標為引發心臟缺血的時間。平均總運動時間差為 3 秒鐘 (服用 Tadalafil 10 毫克減去安慰劑)，這個差異沒有臨床上的意義。進一步的統計分析顯示，在引發缺血的時間方面，Tadalafil 不劣於安慰劑。需注意的是在本試驗中，某些服用 Tadalafil 的受試者在運動後使用硝化甘油舌下錠，觀察到臨床上顯著的血壓降低；此現象與 Tadalafil 可增強 Nitrates 類藥物的降血壓效果一致。

對視力之影響

使用 Farnsworth-Munsell 100 顏色測試發現，單次口服磷酸雙水解酶抑制劑會造成與劑量相關的暫時性顏色辨識能力(藍色/綠色)的損害，且效果最強的時間點與血中濃度最高的時間點相近。此發現與 PDE6 的抑制效果相近，此酵素與視網膜的感光有關。在一個評估單一劑量給與 Tadalafil 40 毫克對視力影響的試驗中(N=59)，沒有發現對視力、眼內壓或測瞳術(pupillometry)的影響。在所有 Tadalafil 的臨床試驗中，罕有彩色視覺改變的報告(<0.1%)。

對精子特徵的影響

有三個評估男性每天服用 Tadalafil 10 毫克(一個費時 6 個月的試驗)及 20 毫克(一個費時 6 個月的試驗與一個費時 9 個月的試驗)對精子特徵可能的影響。三個試驗皆未發現對精子型態或活動力的不良反應。在服用 Tadalafil 10 毫克(6 個月)及 20 毫克(9 個月)的試驗中發現，平均精子濃度相對於安慰劑組有降低的現象，雖然這些差異沒有臨床上的意義。在服用 Tadalafil 20 毫克(6 個月)的試驗中，沒有發現此現象。相對於安慰劑，Tadalafil 10 毫克或 20 毫克，對下列激素之平均濃度沒有不好的影響：生殖激素(reproductive hormones)、睪固酮(testosterone)、促黃體荷激素(luteinizing hormone)或促濾泡成熟激素(follicle stimulating hormone)。

對心臟電生理學的影響

有一個隨機、雙盲、安慰劑對照、活性藥物(靜脈注射 ibutilide)與安慰劑交叉比對的試驗，評估單劑給與 Tadalafil 100 毫克於 Tadalafil 血中濃度最高時對

QT 波的影響，共有 90 位健康男性受試者，年齡介於 18 至 53 歲之間。與安慰劑組相比，Tadalafil 組的 QTc (Fridericia QT 校正)平均變化為 3.5 毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.9, 5.1)。與安慰劑相比，Tadalafil 組對 QTc(個體 QT 校正)平均變化 2.8 毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.2, 4.4)。選擇 Tadalafil 100 毫克(最高建議量的 5 倍)是因為此劑量造成的暴露量可涵蓋先前併用強效 CYP3A4 抑制劑或腎臟功能不全病人。在本試驗中，與安慰劑組相比，Tadalafil 100 毫克造成的心跳速率增加平均為每分鐘 3.1 下。

12.3 藥物動力學

當健康受試者服用之劑量範圍為 2.5 至 20 毫克時，Tadalafil 之暴露量(AUC)和劑量呈線性。每天給藥，在 5 天內血漿度可達穩定狀態，此時之暴露量約為單一劑量給藥物後的 1.6 倍。圖 4 為單次口服 20 毫克、單次口服 5 毫克與連續每天給與 5 毫克健康男性的平均 Tadalafil 濃度(見圖 4)。

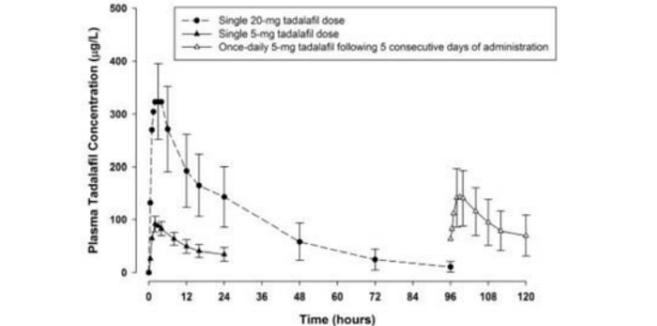


圖 4：單次口服 20 毫克、單次口服 5 毫克、與連續每天給與 5 毫克的血中 Tadalafil 濃度(以平均值±SD 表示)

吸收-單次口服給藥後，最大血漿濃度(C_{max})之時間在給藥後 30 分鐘至 6 小時間(中位數為 2 小時)。尚未確定 Tadalafil 口服後的絕對生體可用率。

Tadalafil 的吸收速率和程度不受食物影響，因此，Tadalafil 可與食物或不食物併用。

分佈-Tadalafil 的平均分佈體積約為 63 公升，顯示其分佈於組織中。在治療濃度下，血漿中 94%的 Tadalafil 與蛋白質結合。

健康受試者的精液中的量少於投與劑量的 0.0005%。

代謝-Tadalafil 主要經由 CYP3A4 代謝為 catechol 代謝物。Catechol 代謝物進行大量甲基化葡萄糖醛酸化(glucuronidation)，轉變成 methylcatechol 與 methylcatechol-glucuronide 結合物。血液中的主要代謝物為 methylcatechol-glucuronide，methylcatechol 的濃度小於葡萄糖醛酸結合物的 10%。體外研究顯示，上述濃度之代謝物在藥理上不具活性。

排泄-在健康受試者中，Tadalafil 的平均口服清除率為 2.5 公升/小時，且平均半衰期為 17.5 小時。Tadalafil 主要以代謝物排泄，大部份在糞便中(約劑量的 61%)，少部分於尿液中(約劑量的 36%)。

老年人-與 19-45 歲的健康受試者比較，健康老年受試者(65 歲以上)的 Tadalafil 口服清除率較低，導致其暴露量(AUC)高出 25%，但 C_{max} 不變。不需根據年齡調整劑量。然而，仍應考量部分年長病人對於用藥的高敏感性[見特殊群用藥(8.5)]。

糖尿病人用藥-與健康受試者相比，男性糖尿病病人服用 Tadalafil 10 毫克後，暴露量(AUC)與 C_{max} 約分別降低 19%及 5%。不須調整劑量。

良性攝護腺肥大病人用藥-良性攝護腺肥大病人單次或多次服用 Tadalafil 20 毫克後，於老年受試者(70 到 85 歲)或年輕受試者(小於等於 60 歲)的暴露量(AUC)與 C_{max} 沒有統計上明顯的差異。不須調整劑量。

13 非臨床毒理學 [依文獻記載]

13.1 致癌性、突變性、生殖傷害

致癌性-每日給與大鼠或小鼠 Tadalafil 最高劑量至 400 毫克/公斤/天，連續兩年，結果並無癌症產生。人類男性服用最大建議劑量(MRHD，20 毫克)時的全身藥物暴露量(以未結合藥物之 AUC 表示)為小鼠的 10 倍、雄性大鼠的 14 倍，雌性大鼠的 26 倍。

突變性-從體外細菌研究 Ames assays 或正向的小鼠淋巴瘤細胞突變實驗看來，Tadalafil 不具致突變性。從體外人類淋巴瘤染色體異常實驗或大鼠體內小核試驗來看，Tadalafil 不具有誘變性。

生殖傷害-給與雄性和雌性大鼠口服最高劑量至 400 毫克/公斤/天，所產生未結合 Tadalafil 之暴露量(AUC)在雄性與雌性大鼠分別為人類男性最大建議劑量(MRHD，20 毫克)的 14 與 26 倍，都沒有觀察到對於大鼠生殖力、繁殖力或生殖器官型態上的影響。在小狗動物實驗，連續 3 至 12 個月，每日給與 Tadalafil，當劑量≥10 毫克/公斤/天時，有 20-100%發生與藥物相關不可逆細精管上皮細胞退化或萎縮，造成狗的精子產量減少 40-75%。無不良反應的劑量 (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL)(10 毫克/公斤/天)之未結合藥物全身暴露量(根據 AUC)與人類服用最大建議劑量(MRHD，20 毫克)暴露量相近。

給與大鼠或小鼠最高劑量至 400 毫克/公斤/天，連續兩年，沒有觀察到與治療相關的罕見組織異常。

13.2 動物毒理及/或藥理

動物實驗顯示 Tadalafil 會造成小鼠、大鼠與狗血管發炎。小鼠與大鼠，當未結合藥物之暴露量約為人類服用 MRHD (20 毫克)時暴露量(AUC)的 2 至 33 倍時，曾觀察到脾臟、胸腺、腸繫膜淋巴結等部位出血與淋巴壞死。狗的未結合藥物暴露量若高出人類服用 MRHD (20 毫克)時的暴露量(AUC)1 至 54 倍時，在 1 個月與 6 個月的試驗中，觀察到彌漫性動脈炎(disseminated arteritis)的發生率提高。另一個 12 個月的實驗中，當未結合藥物的暴露量高出人類服用 MRHD (20 毫克)時的暴露量(AUC) 14 至 18 倍時，沒有發生瀰漫性動脈炎，但有 2 隻狗出現明顯的白血球細胞(嗜中性球)數量減少及中度的血小板減少，並伴隨有發炎的徵象。這些血球細胞之異常皆可逆，並於停藥後兩週內恢復正常。

14 臨床試驗 [依文獻記載]

14.1 每日服用 Tadalafil 治療勃起功能障礙

每日服用 Tadalafil 治療勃起功能障礙的療效與安全性，在二個 12 週與一個 24 週的試驗中進行評估，共收納 853 位病人。結果顯示每日服用 Tadalafil 能有效改善勃起功能障礙病人的勃起功能。

二個隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照及平行分組的試驗，評估 Tadalafil 對一般勃起功能障礙病人之主要療效與安全性，試驗時間分別為 12 與 24 週。一個試驗在美國國內執行，另一個則在美國國外的醫學中心執行。另外有一個試驗評估其對併有糖尿病的勃起功能障礙病人之療效與安全性。Tadalafil 的劑量為 2.5 至 10 毫克，每日服用 1 次。且不限制酒精與食物的攝取。進行性行為的時間不須因服藥時間而受限。

一般勃起功能障礙病人的試驗結果-有 287 位病人參與美國國內之主要療效與安全性試驗，平均年齡為 59 歲(範圍 25 至 82 歲)。有 86%白人、6%黑人、6%拉丁美洲裔及 2%為其他人種；包含不同嚴重度、病因(器質性、心因性或混合性)及併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病的勃起功能障礙病人。多數(>96%)病人罹患勃起功能障礙的時間至少一年。

有 268 位病人參與美國國外之主要療效與安全性試驗，平均年齡為 56 歲(範圍 21 至 78 歲)。有 86%白人、3%黑人、0.4%拉丁美洲裔及 10%為其他人種；包含不同嚴重度、病因(器質性、心因性或混合性)及併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病的勃起功能障礙病人。93%的病人罹患勃起功能障礙的時間至少一年。

這些試驗主要療效評估為 IIEF (International Index of Erectile Function，國際勃起功能指標量表)問卷之 EF (Erectile Function，勃起功能)、SEP(Sexual Encounter Profile，性接觸評估問卷)日誌的 SEP2 與 SEP 3 (見表 12)，不考慮服藥時間與性行為時間，發現 Tadalafil 對這些病人於臨床上或統計上皆有意義的改善勃起功能障礙。依指示服藥，Tadalafil 能有效改善勃起功能。在六個月的雙盲試驗中，Tadalafil 的療效不會隨時間而降低。

表 12：兩個每天服用 Tadalafil 的試驗中之主要療效指標，包括平均試驗終點及與試驗前相較之變化值

	H ^a 試驗				I ^b 試驗		
	安慰劑	Tadalafil 2.5 毫克	Tadalafil 5 毫克	P 值	安慰劑	Tadalafil 5 毫克	P 值
	N=94	N=96	N=97		N=54	N=109	
EF 類分數							
試驗終點	14.6	19.1	20.8		15.0	22.8	
與試驗前相較之變化值	1.2	6.1 ^c	7.0 ^c	<.001	0.9	9.7 ^c	<.001
陰莖的置入(SEP2)							
試驗終點	51%	65%	71%		52%	79%	
與試驗前相較之變化值	5%	24% ^c	26% ^c	<.001	11%	37% ^c	<.001
維持勃起狀態(SEP3)							
試驗終點	31%	50%	57%		37%	67%	
與試驗前相較之變化值	10%	31% ^c	35% ^c	<.001	13%	46% ^c	<.001

^a於美國執行為期 24 週之臨床試驗。^b於美國以外的國家執行為期 12 週之臨床試驗。^c與服用安慰劑組相較有統計上顯著的差異

併有糖尿病的勃起功能障礙病人的試驗結果-每日服用 Tadalafil 對併有糖尿病的勃起功能障礙病人具有療效。二個針對一般勃起功能障礙病人的試驗 (N=79) 皆納入糖尿病病人者；第三個試驗為隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照、平行分組，僅納入患有第 1 或第 2 型糖尿病的勃起功能障礙病人(N=298)。這個試驗根據 IIEF 問卷之 EF、SEP 2 與 SEP 3 進行療效評估(見表 13)，發現 Tadalafil 對這些病人於臨床或統計上皆有意義的改善勃起功能障礙。

表 13：併有勃起功能障礙和糖尿病的病人每天服用 Tadalafil 的試驗中之主要療效指標，包括平均試驗終點及與試驗前相較之變化值

	安慰劑 (N=100)	Tadalafil 2.5 毫克 (N=100)	Tadalafil 5 毫克 (N=98)	p 值
EF 類分數				
試驗終點	14.7	18.3	17.2	
與試驗前相較之變化值	1.3	4.8 ^a	4.5 ^a	<.001
陰莖的置入(SEP2)				
試驗終點	43%	62%	61%	
與試驗前相較之變化值	5%	21% ^a	29% ^a	<.001
維持勃起狀態(SEP3)				
試驗終點	28%	46%	41%	
與試驗前相較之變化值	8%	26% ^a	25% ^a	<.001

^a 與服用安慰劑組在統計上具有顯著的差異

14.2 每日服用 Tadalafil 5 毫克治療良性攝護腺肥大

多個 12 週、隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照、平行分組、療效與安全性的試驗，用來評估每日服用 Tadalafil 對良性攝護腺肥大的病徵和症狀的改善情形。其中二個試驗是針對良性攝護腺肥大的男性病人，而另一個試驗是針對同時患有勃起功能障礙和良性攝護腺肥大的男性病人[見臨床試驗 (14.3)]。第一個試驗(試驗 J)收納 1058 位病人，隨機分配至每日服用 Tadalafil 2.5、5、10、20 毫克或安慰劑組。第二個試驗(試驗 K)收納 325 位病人，隨機分配至每日服用 Tadalafil 5 毫克或安慰劑組。所有受試者有 87% 白人、2% 黑人、11% 其他人種；其中有 15% 拉丁美洲裔。病人併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病。

一個 12 週、隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照、平行分組、療效與安全性的試驗，用來評估 612 位亞洲男性每日服用 Tadalafil 對良性攝護腺肥大的病徵和症狀的改善情形。這個試驗(試驗 L)收納日本(55.9%)、韓國(29.4%)及台灣(14.7%)病人，病人隨機分配至每日服用 Tadalafil 2.5、5 毫克、安慰劑或 tamsulosin 0.2 毫克組。病人併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病。

兩個跨國及一個亞洲試驗，用來評估 Tadalafil 對良性攝護腺肥大病人療效的主要療效指標為 IPSS (International Prostate Symptom Score, 國際攝護腺症狀評分表)，IPSS 是個回顧過去四週經驗的問卷，必須在安慰劑導入期開始和結束時及隨機分配後追蹤回診時填寫此問卷。IPSS 用來評估刺激性(頻尿、尿急和夜尿)和阻塞性(殘尿、排尿斷斷續續、尿流無力和必須用力或費力排尿)症狀的嚴重性，分數從 0 到 35 分，分數越高代表症狀越嚴重。最大尿流速(maximum urinary flow rate, Q_{max})，是客觀測量尿流量的方法，在試驗 J、L 中為次要療效指標，在試驗 K 中為安全指標。

試驗 J 和 K，中度至重度良性攝護腺肥大症狀的病人(N=748)，平均年齡 63.2 歲(範圍 44 到 87 歲)，隨機分配至每日服用 Tadalafil 5 毫克或安慰劑組的結果如表 14 及圖 5、6。

試驗 L，中度至重度良性攝護腺肥大症狀的病人(N=309)，平均年齡 63.0 歲(範圍 45 到 86 歲)，隨機分配至每日服用 Tadalafil 2.5、5 毫克或安慰劑組。與安慰劑組相比，Tadalafil 2.5 及 5 毫克在統計學上有有意義的改善 IPSS (安慰劑組: -3.0, Tadalafil 2.5 毫克: -4.8; p=0.004, Tadalafil 5 毫克: -4.7; p=0.004, 表 15)。二個跨國及一個亞洲試驗發現，與安慰劑組相比，每日服用 Tadalafil 5 毫克於臨床或統計上皆能有意義的改善 IPSS。平均 IPSS 總分於試驗 K 和 L 分別於第一次排定的觀察期(第 4 週)和第 2 週下降，且會持續下降到第 12 週。

表 14：良性攝護腺肥大病人於二個試驗中每日服用 Tadalafil 的平均 IPSS 分數變化

	J 試驗			K 試驗		
	安慰劑	Tadalafil 5 毫克	P 值	安慰劑	Tadalafil 5 毫克	P 值
	(N=205)	(N=205)		(N=164)	(N=160)	
國際攝護腺症狀總分 (IPSS)						
基準點	17.1	17.3		16.6	17.1	
試驗前到第 12 週的變化	-2.2	-4.8	<.001	-3.6	-5.6	<.004

表 15：良性攝護腺肥大病人於試驗 L 中每日服用 Tadalafil 的平均 IPSS 分數變化

LVHB (第三期臨床試驗)		
安慰劑	LS Mean (SE)	N=154
Tadalafil 2.5 毫克	LS Mean (SE)	N=151
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE)	-4.8 (0.4)
Tadalafil 5 毫克	LS Mean (SE)	N=154
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE)	-4.7 (0.4)
Tamsulosin 0.2 mg	LS Mean (SE)	N=152
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE)	-5.5 (0.4)
	95% CI, P value	(-2.9, -0.6), P=0.004
	95% CI, P value	(-3.7, -1.3), P<0.001

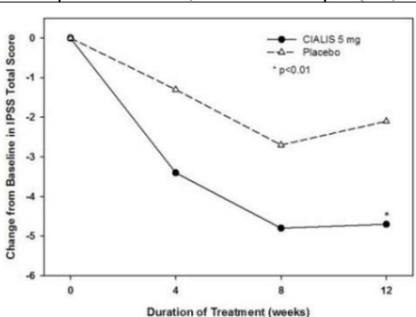


圖 5：試驗 J 良性攝護腺肥大病人每次回診的平均 IPSS 分數變化

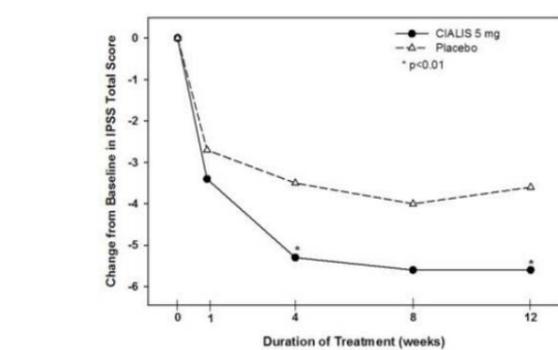


圖 6：試驗 K 良性攝護腺肥大病人每次回診的平均 IPSS 分數變化

試驗 J，最大尿流速(maximum urinary flow rate, Q_{max})是評估每日服用 Tadalafil 5 毫克的次要療效指標。治療組和對照組的平均最大尿流速均比基準值高(Tadalafil 5 毫克: 1.6 毫升/秒; 對照組: 1.2 毫升/秒); 然而，這些變化在兩組中沒有明顯差異。

試驗 K，最大尿流速(maximum urinary flow rate, Q_{max})是評估每日服用 Tadalafil 5 毫克的安全指標。治療組和對照組的平均最大尿流速均比基準值高(Tadalafil 5 毫克組: 1.6 毫升/秒; 對照組: 1.1 毫升/秒); 然而，這些變化在兩組中沒有明顯差異。

試驗 L，最大尿流速(maximum urinary flow rate, Q_{max})是評估每日服用 Tadalafil 5 毫克的次要療效指標。治療組和對照組的平均最大尿流速均比基準值高(Tadalafil 5 毫克: 1.3 毫升/秒; 對照組: 2.1 毫升/秒); 然而，這些變化在兩組中沒有明顯差異。

良性攝護腺肥大的病人以 Tadalafil 和 finasteride 開始治療之療效結果

Tadalafil 一天一次與 finasteride 併用開始治療，對於良性攝護腺肥大之病人(肥大之攝護腺>30cc)的病徵與症狀具有療效，效果長達 26 週。這個新增雙盲、對照的試驗為期 26 週，696 位男性隨機分配至 Tadalafil 5 毫克併用 finasteride 5 毫克，或是安慰劑併用 finasteride 5 毫克起始治療。試驗族群之平均年齡為 64 歲(範圍 46-86 歲)。同時併有多種疾病，如勃起障礙、糖尿病、高血壓、其他心血管疾病之病人也包括在其中。Tadalafil 和 finasteride 併用，相較於安慰劑併用 finasteride，於統計上明顯地改善良性攝護腺肥大病人之病徵與症狀，這是依據主要終點(第 12 週之 total IPSS)的評量，請見表 16。關鍵的次要終點證實 total IPSS 分數的改善，從第一次排定於第 4 週的觀察開始(Tadalafil -4.0, placebo -2.3; p<.001)，在 26 週內持續降低(Tadalafil -5.5, placebo -4.5; p=.022)。然而，安慰劑/finasteride 與 Tadalafil/finasteride 兩組之間治療差異的幅度從第 4 週(1.7 分)開始減少至第 26 週(1.0 分)，請見表 16 與圖 7。Tadalafil 加乘的效果在第 26 週之後是未知的。

表 16 Tadalafil 一天一次併用 finasteride 試驗對良性攝護腺肥大病人之平均 total IPSS 分數變化

	安慰劑與 finasteride 5 毫克	Tadalafil 5 毫克與 finasteride 5 毫克	治療差異	p-value ^b	
	n	N=350 ^a	n	N=345 ^a	
國際攝護腺症狀總分 (IPSS)					
基準點	349	17.4	344	17.1	
試驗前到第 4 週的變化 ^a	340	-2.3	330	-4.0	-1.7 <.001
試驗前到第 12 週的變化 ^b	318	-3.8	317	-5.2	-1.4 .001
試驗前到第 26 週的變化 ^c	295	-4.5	308	-5.5	-1.0 .022

^a全部 ITT 族群 ^b重複量測之混合模組 ^c未調整之平均值

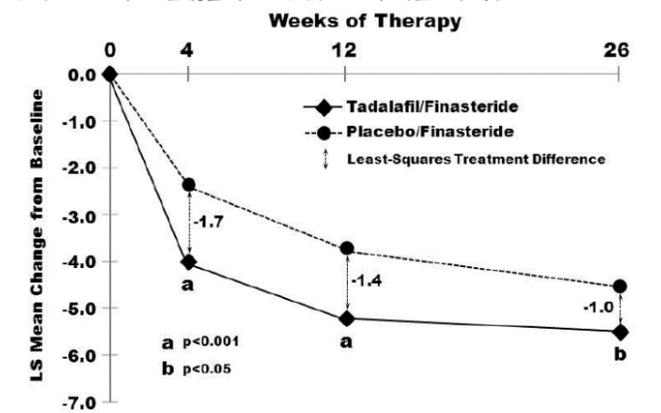


圖 7：Tadalafil 一天一次併用 Finasteride 試驗對良性攝護腺肥大病人每次回診之平均 total IPSS 分數變化

在 404 位併有勃起障礙與良性攝護腺肥大的病人在試驗基準點，以勃起功能的變化作為次要終點，利用 IIEFF 問卷之 EF 部分來評估。Tadalafil 併用 finasteride (N=203)與安慰劑併用 finasteride (N=201)兩組做比較，與基準點相比(CIALIS/finasteride 13.7, placebo/finasteride 15.1)，從第 4 週 (CIALIS/finasteride 3.7, placebo/finasteride -1.1; p<.001)、第 12 週 (CIALIS/finasteride 4.7, placebo/finasteride 0.6; p<.001)及第 26 週 (CIALIS/finasteride 4.7, placebo/finasteride 0.0;p<.001)均觀察到統計上明顯的改善。

14.3 每日服用 Tadalafil 5 毫克治療勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大

每日服用 Tadalafil 能有效治療勃起功能障礙和良性攝護腺肥大的病徵和症狀的療效與安全性在一個安慰劑對照、多國、雙盲、平行分組試驗中被評估，共有 606 位病人隨機分配至每日服用 Tadalafil 2.5、5 毫克或安慰劑的組別。病人的勃起功能障礙為輕度至重度，而良性攝護腺肥大為中度至重度。所有受試者的平均年齡為 63 歲(範圍 45 到 83 歲)，有 93% 為白人、4% 為黑人、3% 為其他人種；其中有 16% 為拉丁美洲裔；病人併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病。

這個試驗以 IPSS 和 IIEF 的 EF 項目作為共同主要療效指標。試驗中的關鍵次要療效指標之一為 SEP 3。進行性行為的時間不須因服藥時間而受限。每日服用 Tadalafil 5 毫克或安慰劑對勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的病人(N=408)療效結果如表 17, 18 及圖 8。

每日服用 Tadalafil 5 毫克於統計上能有意義的改善 IPSS 總分及 IIEF 問卷 EF 分數。每日服用 Tadalafil 5 毫克也能顯著改善 SEP3。每日服用 Tadalafil 2.5 毫克未顯示統計上有意義的改善 IPSS 總分。

表 17：勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人每日服用 Tadalafil 5 毫克的平均 IPSS 和 IIEF EF 類分數變化

	安慰劑	Tadalafil 2.5 毫克	Tadalafil 5 毫克
國際攝護腺症狀總分(IPSS)			
基準點	N=193	N=191	N=206
試驗前到第 12 週的變化	-3.8	-4.6 (p=0.181)	-6.1 (p<0.001)
EF 類分數 (IIEF EF)			
基準點	N=188	N=190	N=202
試驗前到第 12 週的變化	15.6	16.6	16.5
終點	17.6	21.6	22.9
試驗前到第 12 週的變化	1.9	5.2 (p<0.001)	6.5 (p<0.001)

表 18：勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人每日服用 Tadalafil 5 毫克的平均 SEP3 之變化

	安慰劑	Tadalafil 2.5 毫克	Tadalafil 5 毫克
	N=187	N=185	N=199
維持勃起狀態(SEP3)			
基準點	36%	41%	43%
終點	48%	64%	72%
試驗前到第 12 週的變化	12%	25% (p<0.001)	32% (p<0.001)

每日服用 Tadalafil 能改善第一次排定觀察期(第 2 週)和經過 12 週治療期的 IPSS 總分(見圖 7)。

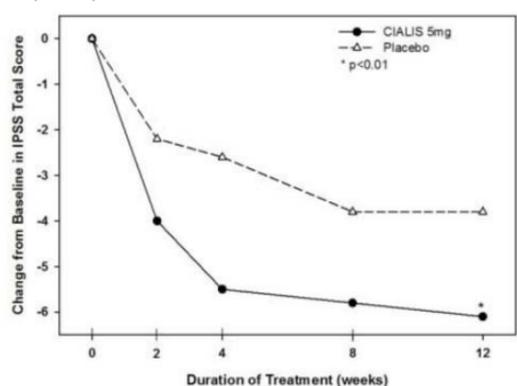


圖 8：L 試驗中勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人每次回診的平均 IPSS 分數變化

在這個試驗中，最大尿流速是評估每日服用 Tadalafil 5 毫克的安全指標。治療組和對照組的平均最大尿流速均比基準值高(Tadalafil 5 毫克組: 1.6 毫升/秒; 對照組: 1.2 毫升/秒); 然而，這些變化在兩組中沒有明顯差異。

16 包裝與儲存

16.1 包裝

Tadalafil 的包裝為：Tadalafil 為黃色圓形雙凸面錠，其包裝如下：

5 毫克錠劑表面一面刻有"SCP"，另一面刻有"756"。

包裝 2-1000 錠 PVDC 鋁箔盒裝、PVC 鋁箔盒裝。

16.2 儲存

儲存條件 25°C 以下。保存於原包裝中。

請存放在孩童無法取得之處。

17 醫師應告知病人的資訊[依文獻記載]

詳見衛生福利部食品藥物管理署核准之病人使用須知

17.1 Nitrates

醫師應與病人討論 Tadalafil 併用 Nitrates 類藥物(規律與/或間斷使用)為使用禁忌。病人應瞭解同時使用 Tadalafil 與 Nitrates 類藥物可能會造成血壓突然下降至不安全的程度，以至於發生頭暈、昏厥，甚至是心臟病發作或中風。醫生應與病人討論當他們服用 Tadalafil 後，若發生須使用硝化甘油治療的心絞痛時，該如何適當處理。對於可能會造成生命危害而必須服用 Nitrates 類藥物且原本服用 Tadalafil 的病人，應於服用 Tadalafil 至少 48 小時後，再考慮使用 Nitrates 類藥物進行治療。在上述情況下給與 Nitrates 類藥物時，須適當的監控血液動力學並進行嚴密的醫療監督。因此，服用 Tadalafil 的病人若發生心絞痛，應立即尋求醫療協助[見禁忌症(4.1)及警語和注意事項(5.1)]。

17.2 鳥苷酸環化酶促進劑(Guanylate Cyclase (GC) Stimulators)

醫師應與病人討論 Tadalafil 併用治療肺動脈高壓的 GC 促進劑(例如 riociguat)為使用禁忌。應告知病人併用 Tadalafil 與 GC 促進劑可能導致血壓下降至不安全的程度。

17.3 心血管相關考量

醫師應考量性行為對已患有心血管疾病之病人是否對心臟有潛在的風險。醫師應建議病人若在性行為剛開始時若有任何症狀，應停止進一步的性行為並立即尋求醫療協助[見禁忌症(4.3)及警語和注意事項(5.1)]。

17.4 與降血壓藥物併用

醫師應與病人討論 Tadalafil 可能增強 alpha 阻斷劑與降血壓藥物的降血壓效果[見警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。

17.5 每日服用 Tadalafil 可能發生的藥物交互作用

醫師應與病人討論每日服用 Tadalafil 將連續暴露於 Tadalafil 的臨床意義，尤其是與其他藥物的交互作用，如：Nitrates 類、alpha 阻斷劑、降血壓藥物和強效的 cytochrome P450 3A4 抑制劑及足量的酒精[見用法用量(2.7)、警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1, 7.2)、臨床藥理學(12.2)及臨床試驗(14.1)]。

17.6 持續勃起症

曾有少數病例報告服用此類藥物後持續勃起超過 4 小時及持續勃起症(勃起時會疼痛，且持續超過 6 小時)。如果持續勃起症沒有馬上治療，可能造成勃起組織不可逆的傷害。醫師應告訴病人，若勃起超過 4 小時，無論是否感到疼痛，應立即尋求醫療協助。

17.7 視力突然喪失

若發生單眼或雙眼突然的視力喪失時，醫師應告知病人停止服用所有 PDE5 抑制劑，包括 Tadalafil，並尋求醫療協助。這種事件可能是非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)的病徵，會造成視力減退，甚至可能是永久性視力喪失，曾經有少數上市後病例報告，且這些病例僅短期服用 PDE5 抑制劑。醫師應與病人討論曾有一眼發生過 NAION 的人，再發生 NAION 的風險會增加。雖然該狀況並不常見，證據不足以支持要事先為預期使用 PDE5 抑制劑(包含 Tadalafil)的人進行篩檢，醫師也應與病人討論有擁擠的視神經盤("crowded"optic disc)的病人族群，被認為有較高的 NAION 風險。[見警語和注意事項(5.4)及藥物不良反應(6.2)]。

17.8 突發性聽力喪失

若有出現忽然聽力減弱或是聽力喪失時，醫師應告訴病人必須停止服用 PDE5 抑制劑類藥品，包含 Tadalafil，並且立刻就醫。這些可能伴隨耳鳴和頭暈的狀況，暫時被報導與服用 PDE5 抑制劑類藥品有關，包含 Tadalafil。無法確定這些症狀與使用 PDE5 抑制劑或是其他因素是否有直接關係[見藥物不良反應(6.1)、(6.2)]。

17.9 酒精

病人應知道酒精與 Tadalafil，一種 PDE5 抑制劑，都是輕度的血管擴張劑。當輕度血管擴張劑併用時，會增加每個單一藥物的降壓效果。因此，醫師應告知病人足量的酒精(如：5 單位或更多)與 Tadalafil 併用會增加起立性低血壓病徵與症狀的發生率，包括心跳加速、站立時血壓降低、頭暈與頭痛等[見警語和注意事項(5.9)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。

17.10 性傳染疾病

使用 Tadalafil 無法保護病人免於罹患性傳染病。建議病人採取必要的保護措施以避免性傳染病，包括人類免疫不全病毒(HIV)。

17.11 建議給藥方式

醫師應告知病人適當的服藥方式以達成理想的療效。

以每日服用 Tadalafil 之方式治療勃起功能障礙，應告知病人儘量在每天同一時間服藥一顆，無需顧慮性行為的時間。Tadalafil 在治療全程對於改善勃起功能皆有效。

以每日服用 Tadalafil 之方式治療良性攝護腺肥大時，應告知病人儘量在每天同一時間服藥一顆。

樂軒昂膜衣錠 5 毫克 衛部藥製字第 060253 號

25°C 以下儲存

藥商/製造廠：生達化學製藥股份有限公司

台南市新營區土庫里土庫 6-20 號