

60g双胶纸 170×270mm

核准日期:2021年05月26日
修改日期:2021年06月09日;2021年09月30日;2022年11月11日;2025年01月24日



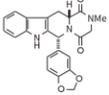
他达拉非片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警示语:1.本品规格为5mg,不适用于使用剂量为2.5mg的患者。2.本品不能够掰开服用。

支付宝扫描包装盒上药品追溯码可获取电子药品说明书

【药品名称】
通用名称:他达拉非片 英文名称:Tadalafil Tablets 汉语拼音:Tadafalafil 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(呋-5-基)-2,3,6,7,12,12a-六氢化-2-甲基, (6R,12aR)-吡嗪并[1' 2' :1,6]吡唑并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮
化学结构式:



分子式:C₂₆H₃₀N₆O₄ 分子量:389.41

【性状】本品为淡黄色薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。
【适应症】用于治疗勃起功能障碍(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】5mg

【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

按需用他达拉非片
•对于大多数患者,按需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。
•依循个体疗效和耐受性不同,可将剂量增加到20mg或降低至5mg,对大多数患者推荐的最高剂量频率为每日一次。
•与安慰剂相比,按需用他达拉非片能长达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。
•依循个体疗效和耐受性不同,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

禁忌症
按需用他达拉非片
•肌肝清除率<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。肌肝清除率<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
•肌肝清除率<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
•肌肝清除率>30-50 mL/min;每日不超过一次,最大剂量为10mg,每48小时不超过1次。
•肌肝清除率<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价,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价,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

α-受体阻滞剂
ED:当按达拉非片与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】

临床试验研究
因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一些不良反应不能直接与另一种药物的临床试验的不良反应相比,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名患者服用了他达拉非,在每一次服用他达拉非片的试验中,分别有1434、905和1115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。

按需用他达拉非片治疗ED

在持续12周的3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%。
在安慰剂对照临床研究中建议剂量给药,按需用他达拉非片发生如下不良反应(见表1)。

在持续12周的他达拉非片与α-受体阻滞剂对照3期研究(包括一项在糖尿病患者中进行的研),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5mg(N=151)	他达拉非10mg(N=394)	他达拉非20mg(N=635)
头痛	5%	11%	11%	15%
消化不良	3%	4%	8%	10%
背痛	1%	3%	5%	2%
眩晕	1%	4%	1%	3%
鼻充血	1%	2%	3%	1%
腹痛	1%	2%	3%	3%
肢体疼痛	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),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%
背痛	4%	4%	3%
上呼吸道感染	1%	3%	3%
潮红	1%	1%	3%
鼻塞	1%	2%	3%
眩晕	0%	4%	2%
腹痛	0%	2%	2%
肢体疼痛	0%	1%	2%
夜尿症	0%	2%	0%
食管管反流病	0%	2%	1%
糖尿病	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3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

不良反应	安慰剂(N=94)	他达拉非2.5mg(N=96)	他达拉非5mg(N=97)
鼻窦炎	5%	6%	6%
膀胱炎	2%	3%	5%
胃肠道感染	3%	5%	2%
上呼吸道感染	1%	3%	4%
消化不良	1%	4%	1%
食管炎反流病	0%	3%	2%
肌痛	2%	4%	1%
高血压	0%	1%	3%
鼻充血	0%	0%	4%

力美坚®



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,这两种药物合用可能会导致血压显著降低(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,可能会导致血压进一步降低。
- 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。

肝损害

按需用他达拉非片
肌肝清除率<30 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。肌肝清除率30-50 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,对肌肝清除率<30 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(AUC)增加,清除率有限以及透析不能影响清除率,所以肌肝清除率<30 mL/min的患者不建议每日一次服用他达拉非片,尚肌肝清除率为30-50 mL/min的中症患者数据。

肝损害

按需用他达拉非片
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,各自的降血压作用都可能会升高。因此,大量饮酒(如>5个单位或更多)可能会导致头晕、包括心率加快、直立性低血压、头晕和头痛(见【用法用量】和【药理毒理】)。

与硝酸酯类药物P450 3A4 (CYP3A4)强抑制剂合用

他达拉非片主要通过肝酶的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,他达拉非片按需用他达拉非片的剂量限制为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32.5 mg(见【用法用量】)。

与其他PDE5抑制剂或勃起障碍治疗合用

尚对他达拉非片与其他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性性性流病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,也没有出血异常或显著活性性性流病的患者用药时进行过评估,并且谨慎使用。

对患者进行性传播疾病的预防

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 Immundeficiency 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,应考虑它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。

【妊娠及哺乳期妇女用药】

孕妇

他达拉非不用于女性。目前尚无孕妇对他达拉非的数据,无法了解与药物有关的不利发育结果风险。在动物生殖研究中,在雌性大鼠妊娠期给予剂量高于人体最大推荐剂量(MRHD, Maximum Recommended Human Dose, 20 mg/天)11倍的他达拉非对妊娠大鼠小鼠没有产生不良的发育影响(见以下数据)。

哺乳期妇女

动物生殖研究证明,在器官形成期口服给予妊娠大鼠他达拉非,暴露水平达到推荐的大剂量剂(MRHD, 20mg/天)的11倍,没有致畸性、胚胎毒性或胎仔的损害。在一项产后期/产后发育研究中,给予母体他达拉非的剂量AUC达到大鼠的10倍以上,出生后幼仔的生存期有所降低,根据AUC,在剂量限制于MRHD的16倍时,发生了母体毒性的迹象。存活幼仔具有正常的发育和生殖表现(见【药理毒理】)。
第一项产后期研究,为200和1000 mg/kg的大鼠出生后幼仔出生后有研究观察到,出生后幼仔的生存期降低。母体毒性的未见致畸性(No Observed Effect Level)为每日200 mg/kg,发育毒性的未见不良反应量为每日30 mg/kg,该剂量的暴露水平大约是MRHD 20 mg/天人体AUC的16倍和10倍。
他达拉非片/或其代谢产物可以透过大鼠胎盘,导致胎仔AUC。

哺乳期妇女

他达拉非片不能用于女性。没有关于他达拉非或其代谢产物在乳中分泌,对母乳喂养儿童的影或可能对母乳喂养产生影响的报告。在他达拉非片/或其代谢产物在哺乳期女性的乳汁中可检出,浓度大约是血浆浓度的2/3。

生育期男性和女性

不会
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6个月的研究中,他达拉非增加了精子浓度。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。不过他达拉非10 mg或20 mg/天睾酮、促黄体生成素或促卵泡激素的平均浓度均未与安慰剂不同。有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,在犬中观察到他达拉非对生育力的影响。但在犬中未观察到类似的现象。
【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的临床试验(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的总体差异。然而,在存在肾功能不全的他达拉非治疗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)(见【不良反应】)。无基根据年龄调整剂量,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
硝酸盐类化合物——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血压作用,因此正在服用任何形式有机硝酸盐类药物的患者服用他达拉非片,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,否则应在至少在使用他达拉非片最后一个剂量之后的48小时后再考虑给予硝酸盐类药物,即使在这种情况下,只有在有严重的医疗监控和适当的血液药理学检测下才可以给予硝酸盐类药物。因此,在他达拉非片后发生心血管事件,应立即停药(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抑制剂的作特别敏感。

在他达拉非片的安全性及有效性试验中,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
•不稳定心绞痛或曾性交过程中发生心绞痛
•过去6个月内曾发生纽约心学会定义的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)或未经治疗的高血压
•过去6个月内曾发生卒中
•与其他PDE5抑制剂同时服用,他达拉非非都是轻度的血管扩张剂,轻度血管扩张剂合用时,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低血压和晕眩的可能性,包括心率加快、直立性低血压、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】)。

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。对他达拉非片与α-受体阻滞剂,如罗沙司坦联合用药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,包括他达拉非片,是轻度的血管扩张剂。当与他达拉非片对轻度的抗高血压药物(除硝酮,血管紧张素II抑制剂,利尿剂,血管紧张素II受体拮抗剂,血管紧张素II受体拮抗剂)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,血压降低降低(见【注意事项】及【药理毒理】)。
酒精——酒精和PDE5抑制剂他达拉非片都是轻度的血管扩张剂,轻度血管扩张剂合用时,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低血压和晕眩的可能性,包括心率加快、直立性低血压、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(氢氧化铝/氢氧化镁)与他达拉非同时给药时会降低他达拉非的表观吸收率,但对他达拉非的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。
硝酸盐类P450抑制剂——他达拉非是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,CYP3A4s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%,Cmax(Maximum observed plasma concentration)增加25%。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%,Cmax增加12%(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他达拉非单剂给药,能使他达拉非20 mg单次给药的AUC增加32%,Cmax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%,Cmax无变化。尽管尚未对特定的相互作用进行研究,其他HIV蛋白酶抑制剂也可能增加他达拉非的暴露水平(见【用法用量】)。

硝酸盐类P450诱导剂——研究表明,酶诱导剂CYP3A4的药物,可以降低他达拉非的暴露水平。
CYP2A3(如氟西汀)——利托那韦(600 mg/天),是CYP2A4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%,Cmax降低10%,但Cmax降低程度与CYP3A4诱导剂,如卡马西平,未观察到类似的现象。卡马西平,未观察到类似的现象,也可能降低他达拉非的暴露水平。无需调整剂量,他达拉非与利托那韦或其他CYP3A4诱导剂同时给药导致暴露水平降低,可能降低每日一次服用他达拉非片的疗效,而疗效降低的程度是未知的。

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——对细胞色素P450 (CYP) 同工酶代谢的药物,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。他达拉非与茶碱合给时,会轻微增加茶碱引起的率加快(3次/分钟)。
CYP2C9(如华法林)——他达拉非对S-华法林或R-华法林的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。
CYP2A4(如呋达纳仑或洛伐他汀)——他达拉非对呋达纳仑或洛伐他汀的AUC无显著影响。

β-肾上腺素能激动剂——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10多次服用他达拉非达100 mg,其在不良事件与药物剂量时类似。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清除帮助不大。

药理毒理

药效学过程
药效学过程中,阴茎海绵体平滑肌舒张引起阴茎血流增加而勃起。这一反应是通过神经末梢和神经纤维释放的一氧化氮(NO)介导的,NO刺激平滑肌细胞合成环鸟苷(GMP, 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GMP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、心肌、肾脏、肺、大脑和胰腺中。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和血管中也观察到类似的情况,减轻BPH症状的作用机制尚待明确。

体外研究表明,他达拉非对PDE5的作用比与其他磷酸二酯酶的作用强。这些研究显示他达拉非对PDE5的作用比心脏、肌、血管、肝、白细胞、骨骼肌和其他器官中PDE1、PDE2、PDE4和PDE7的作用强10000倍以上;比心脏、肌、血管中PDE3的作用强10000倍以上;比视网膜中参与光导作用的PDE6的作用强约700倍;比PDE8、PDE9和PDE10的作用强90000倍以上;比PDE11A1的作用强14倍,比PDE11A4的作用强40倍。PDE11A4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对于人类生理学和临床影响尚不明确。

毒理学

一般毒理学:小鼠、大鼠和犬给予他达拉非可见血管炎。当暴露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瘤样死亡。当达到11-54倍时,犬中粒细胞性动脉炎发生率升高;12个月犬毒性试验中,当达到14-18倍时未见观察到淋巴瘤。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、小鼠淋巴瘤正向突变试验、人淋巴瘤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剂量高于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暴露量水平时,出现幼仔毒性,包括幼仔生长迟缓和发育受影响。

在一项大鼠围产期发育毒性试验中,他达拉非60、200和1000 mg/天给药下可以观察到出生后存活率降低。母体未暴露量(AUC)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(约为母体暴露量AUC的10倍)。他达拉非/或其代谢产物能够透过胎盘。

致毒性:大鼠或小鼠2年致毒性试验中,他达拉非给药剂量高达400mg/kg/天,未见致毒性。以游离他达拉非的AUC计算,小鼠暴露量约为用于男性服用MRHD20 mg时暴露量的1/10倍,雄性和雌性大鼠分别约为14和26倍。

【药物动力学】

口服他达拉非

健康受试者中,在2.5-20 mg剂量范围内,他达拉非AUC随剂量成比例地增加,每日服用一次,在5天内达到稳态血浆浓度,暴露水平大约是单次用药后的1.6倍。在一项单剂的稳态性受试者研究中,测定了他达拉非20 mg单剂给药,以及50 mg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(Cmax)。口服他达拉非片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——口服给药后的平均观测分布容积约为76升,说明他达拉非广泛分布入组织。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0.005%药物剂量以原形出现在尿液中。
代谢——他达拉非主要由CYP3A4代谢为1-羟基代谢产物。1-羟基经过2-甲基化和葡萄糖苷化,分别形成甲基1-羟基和甲基1-羟基葡萄糖苷结合物。主要的循环代谢产物为甲基1-羟基葡萄糖苷。甲基1-羟基浓度低于葡萄糖苷浓度的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20 mg时清除率为2.5 L/h,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,主要来自粪便(约61%的剂量),小部分从尿中排出(约36%的剂量)。

老年人——健康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非非暴露数据,使得AUC比19-45岁的健康受试者高25%,对Cmax没有影响。无需根据年龄单独调整剂量,但应考虑到老年患者可能较大的个体对药物的敏感性差异(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——患有糖尿病的患者给予他达拉非10 mg后,AUC比健康受试者降低约19%,Cmax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约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(5-10mg)临床药理学研究中,他达拉非的AUC在轻度(肌肝清除率51-80mL/min)或中度(肌肝清除率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损害受试者中,10或20 mg他达拉非单次给药后,Cmax增加了2倍,AUC增加了2.7-4.1倍。肾功能障碍受试者,总肾小球滤过率(估算肾小球滤过率)的暴露水平接近正常值的三倍。透析(在给药后24-30小时)对他达拉非非清除率没有影响。在单剂量10 mg的临床试验(N=28)中,中度肾损害的患者发生肾背作为副作用的不良事件,剂量为5 mg时,肾病的发生率和严重程度,与一般人没有显著差异。在进行透析的患者中,服用10-20 mg他达拉非的清除率病例(见【用法用量】及【注意事项】)。
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,交叉的药代动力学研究,研究了中国健康男性受试者口服服用10mg和20mg他达拉非的药代动力学。(结果参见图5,表11)。

表11:单剂量口服10mg与20mg他达拉非药代动力学参数(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} (h)	3.0 (1.00-4.00)	4.00 (0.50-4.00)
t _{1/2α} (h)	17.9 (11.7-33.3)	18.7 (10.8-33.7)
AUC _(0-∞) (ng·h/mL)	3750 (28.7)	7180 (30.9)
AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·h/mL)	3820 (29.2)	7370 (31.8)
CL/F(L/h)	2.61 (29.2)	2.7