



犀利士膜衣錠5毫克

Cialis Film-Coated Tablets 5 mg

衛部藥製字 第 061549 號

須由醫師處方使用

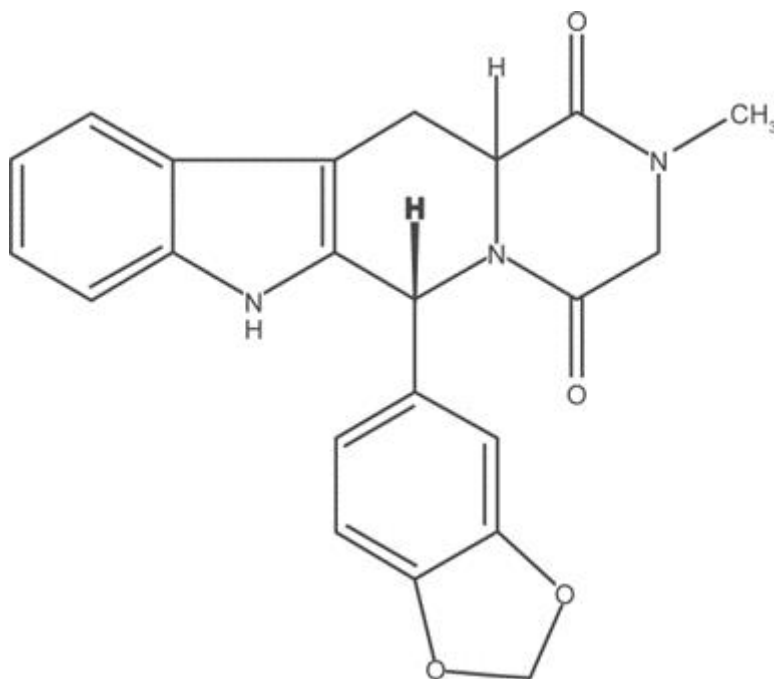
版本日期 2023-12-18

1 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分

犀利士 (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 $C_{22}H_{19}N_3O_4$ ，分子量為 389.41，其化學結構為 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。



含量

犀利士為杏仁形狀口服膜衣錠。每顆錠劑含5毫克之Tadalafil

1.2 賦形劑

包含下列非活性成分: Croscarmellose Sodium, Hydroxypropyl Cellulose, Hypromellose, Iron Oxide, Lactose Monohydrate, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Sodium Lauryl Sulfate, Talc, Titanium Dioxide及Triacetin。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

犀利士為杏仁形狀錠劑，不同劑量的犀利士大小不同且黃色深淺不同：
5毫克錠劑表面印有“C 5”，背面印有“C ”。

2 適應症

2.1 治療勃起功能障礙。

犀利士用來治療勃起功能障礙。

犀利士作用之產生，性刺激是必須的。

犀利士不應用於女性。

2.2 良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。

3 用法及用量

3.1 用法用量

犀利士錠劑不可剝半，應整顆服用。

3.1.1 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毫克犀利士有效，且須經常服用犀利士(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犀利士治療方式。

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。

3.1.2 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。當以犀利士與Finasteride併用來開始良性攝護腺肥大的治療，建議劑量為犀利士5毫克一天一次，每天在大約相同的時間服藥達26週。

3.1.3 用餐與服藥

犀利士的使用不需考慮進食與否。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎臟功能不全

勃起功能障礙

- 肌酸酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ 或需要血液透析者：不建議每日服用犀利士[見警語及注意事項(5.1.7)及特殊族群用藥(6.7)]。

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 $30\text{--}50 \text{ mL/min}$ ：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 $< 30 \text{ mL/min}$ 或需要血液透析者：不建議每日服用犀利士[見警語及注意事項(5.1.7)及特殊族群用藥(6.7)]。

3.3.2 肝臟功能不全

- 輕度或中度肝臟功能不全(Child Pugh Class A或B)：犀利士每日服用的用法尚未於肝臟功能不全的病人做廣泛的評估，因此處方犀利士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)：不建議使用犀利士[見警語及注意事項(5.1.8)及特殊族群用藥(6.6)]。

3.3.3 併用藥物

Nitrates

禁止同時服用任何形式之Nitrates類藥物[見禁忌(4.1)]。

Alpha阻斷劑

勃起功能障礙 - 若犀利士與alpha阻斷劑併用在治療勃起功能障礙的病人時，病人在開始服用犀利士前，須使用alpha阻斷劑並確定狀況一切穩定，且犀利士應以最低建議劑量為起始劑量[見警語及注意事項(5.1.6)、藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。

良性攝護腺肥大 - 不建議服用犀利士的病人併用alpha阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見警語及注意事項(5.1.6)、藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。

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，犀利士最大建議劑量為2.5毫克[見警語及注意事項(5.1.10)及藥物交互作用(7.2)]。

3.3.4 使用限制

若犀利士與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，因為犀利士加乘的效果從第4週開始逐漸降低直到第26週；犀利士加乘的效果在第26週之後是未知的(請見臨床試驗資料12.2)。

4 禁忌**4.1 Nitrates**

犀利士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，犀利士會加強Nitrates類藥物的降壓效果[見藥理特性(10.2)]。

4.2 過敏反應

犀利士禁用於已知對Tadalafil (犀利士)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[見上市後經驗(8.3)]。

4.3 心血管疾病

用於治療勃起功能障礙的藥物，包括犀利士，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犀利士，無論此事件是否與先前使用PDE5 抑制劑有關。

4.5 併用鳥苷酸環化酶促進劑(Guanylate Cyclase (GC) Stimulators)

正在使用GC促進劑(如Riociguat)的病人，請勿使用犀利士。PDE5抑制劑(包含犀利士)可能會導致GC促進劑低血壓作用的出現。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

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。

處方犀利士之前，務必注意下列事項：

5.1.1 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，包括給與犀利士。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。

醫生應與病人討論當他們服用犀利士後，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類藥物且原本服用犀利士的病人，應於服用犀利士至少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，服用犀利士的病人若發生心絞痛，應立即尋求醫療協助[見禁忌(4.1)及醫師應告知病人的資訊(14.1)]。

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 (PDE5)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[見藥理特性(10.2)]。雖然這個現象並不會發生在每位病人，但處方犀利士前，醫師仍應審慎考量病人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病人可能會對血管擴張劑(包括PDE5抑制劑)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、中風暫時性缺血發作、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應是直接相關於上述因子、使用犀利士、性行為本身，或是以上因素及其他因素所合併造成。

5.1.2 每日服用犀利士時，可能產生的藥物交互作用

醫師應該知道每日服用犀利士將使病人血中Tadalafil濃度維持在一定程度，在評估與其他藥物交互作用(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)]。

5.1.3 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。犀利士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(如鎌狀細胞貧血症、多發性骨髓瘤、或白血病)應小心。

5.1.4 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，包括犀利士，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用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個半衰期內) 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[見上市後經驗(8.3)]。

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，包含犀利士的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(包含犀利士)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犀利士。

5.1.5 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，包含犀利士，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，包含犀利士。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[見臨床試驗經驗(8.2)、上市後經驗(8.3)]。

5.1.6 Alpha阻斷劑與降血壓藥物

醫師應與病人討論犀利士可能增加alpha阻斷劑與降血壓藥物的降壓效果[見藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。PDE5抑制劑，包括犀利士，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)及藥理特性(10.2)]，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阻斷劑的治療狀況應穩定。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(3.1)及藥物交互作用(7.1)]。

良性攝護腺肥大

- 併用alpha阻斷劑和犀利士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，因此不建議併用犀利士和alpha阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見用法用量(3.1)、藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。
- 服用alpha阻斷劑治療良性攝護腺肥大的病人，在開始每日服用犀利士治療良性攝護腺肥大前，需停止alpha阻斷劑的治療。

5.1.7 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犀利士 [見特殊族群注意事項(6.7)]。

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犀利士。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(3.1)、特殊族群注意事項(6.7)及藥理特性(10.3)]。

5.1.8 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犀利士的情況。因此若處方犀利士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，不建議使用犀利士[見特殊族群注意事項(6.6)]。

5.1.9 酒精

病人應知道酒精與犀利士(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)與犀利士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[見藥理特性(10.2)]。

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

犀利士主要被肝臟中 CYP3A4 代謝。服用強效 CYP3A4 抑制劑，如 Ritonavir、Ketoconazole 及 Itraconazole，且當需要時服用犀利士的病人，72 小時內不可服用犀利士超過一次，劑量不可超過 10 毫克[見藥物交互作用(7.2)]。服用強效 CYP3A4 抑制劑且每日服用犀利士的病人，建議最高劑量為 2.5 毫克[見用法用量(3.1)]。

5.1.11 併用其他 PDE5 抑制劑或併用勃起功能障礙療法

尚未有犀利士與其他 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犀利士和其他 PDE5 抑制劑。

5.1.12 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。犀利士尚未使用於有出血異常或嚴重胃潰瘍之病人。雖然犀利士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。

5.1.13 關於性傳染病之建議

使用犀利士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)。

5.1.14 開始良性攝護腺肥大治療之前，應考量其他泌尿道情形

在開始使用犀利士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。

5.1.15 半乳糖不耐症

犀利士含有乳糖。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 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

犀利士(Tadalafil)不適用於女性。沒有懷孕女性使用 CIALIS 之資料以告知任何不良發育結果藥物相關風險。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 11 倍時，並未觀察到不良發育影響(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。

6.2 哺乳

風險摘要

犀利士不適用於女性。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。

6.3 有生育能力的女性與男性

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[見藥理特性(10.2)]。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[見臨床前安全性資料(10.3)]。

6.4 小兒

犀利士不適用於孩童。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CIALIS 0.3 mg/kg、CIALIS 0.6 mg/kg或安慰劑，為期48週，未能在一系列評估中顯示以CIALIS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。

6.5 老年人

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(包含勃起功能障礙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，在需要時使用犀利士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犀利士治療之大於或等於65歲的病人(2.5%病人)[見臨床試驗經驗(8.2)]。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[見藥理特性(10.3)]。

6.6 肝功能不全

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使用在肝功能損害的病人患資料。嚴重肝臟功能不全(Child-Pugh Class C)病人之資料尚不足[見用法用量(3.1)及警語及注意事項(5.1.8)]。

6.7 腎功能不全

臨床藥理研究中，肌酸酐清除率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)暴露量為前者的二至四倍。於服藥後24至30小時間實行血液透析，對於Tadalafil或其代謝物的清除沒有幫助。在一個劑量為10毫克的臨床藥理試驗(N = 28)中，曾有肌酸酐清除率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(3.1)及警語及注意事項(5.1.7)]。

7 交互作用

7.1 可能與犀利士發生藥效學上的交互作用

Nitrates類藥物 - 禁止將犀利士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，犀利士可能會加強Nitrates類藥物降壓效果。對於已服用犀利士的病人，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，至少需於上次服用犀利士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，須適當監控血液動力學並進行嚴密醫療監督[見用法用量(3.1)、禁忌(4.1)及藥理特性(10.2)]。

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(包括犀利士)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(3.1)、警語及注意事項(5.1.6)及藥理特性(10.2)]。

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、Bendrofluazide、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[見警語及注意事項(5.1.6)及藥理特性(10.2)]。

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)與犀利士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[見警語及注意事項(5.1.9)及藥理特性(10.2)]。

7.2 其他可能影響犀利士的藥物 [見用法用量(2.6)及警語及注意事項(5.1.10)]

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 - 犀利士是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(3.1)]。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(3.1)]。

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，每日服用犀利士的療效會降低是可預期的，但降低療效的程度仍未知。

7.3 犀利士對其他藥物的影響

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受試者同時服用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 副作用/不良反應

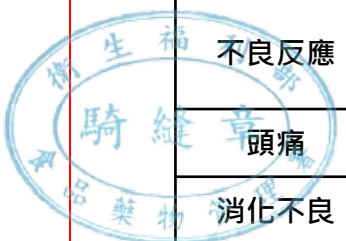
8.1 臨床重要副作用/不良反應

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。每日服用犀利士之臨床試驗中，分別有1434、905與115位受試者使用犀利士至少6個月、1年與2年。需要時服用犀利士之臨床試驗中，分別有1300與1000位受試者服用犀利士至少6個月與1年。

需要時服用犀利士治療勃起功能障礙

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，需要時服用犀利士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)，需要時服用犀利士(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)	犀利士5毫克 (N = 151)	犀利士10毫克 (N = 394)	犀利士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%

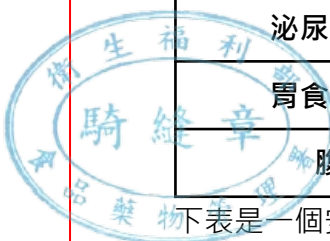
^a潮紅包括臉部潮紅及其他部位潮紅。

每日服用犀利士治療勃起功能障礙

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)，每日服用犀利士(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 $\geq 2\%$ 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)	犀利士2.5毫克 (N = 196)	犀利士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%

下表是一個安慰劑對照，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，每日服用犀利士(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 $\geq 2\%$ 且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

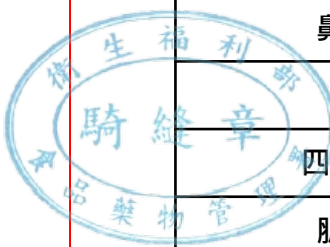
不良反應	安慰劑 (N = 94)	犀利士2.5毫克 (N = 96)	犀利士5毫克 (N = 97)
鼻咽炎	5%	6%	6%
腸胃炎	2%	3%	5%
背痛	3%	5%	2%
上呼吸道感染	0%	3%	4%
消化不良	1%	4%	1%
胃食道逆流	0%	3%	2%
肌肉痛	2%	4%	1%
高血壓	0%	1%	3%
鼻塞	0%	0%	4%

每日服用犀利士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歲)，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，包括兩個每日服用犀利士治療良性攝護腺肥大及一個每日服用犀利士治療勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的試驗，病人每日服用犀利士(5毫克)，發生治療相關副作用 $\geq 1\%$ 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)	犀利士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犀利士5毫克的比率為4.5%，相較於服用安慰劑者之比率為0.6%。導致兩位以上服用犀利士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，病人每日服用犀利士(5毫克)，發生治療相關副作用 $\geq 1\%$ 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)	犀利士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，且無需醫療照顧即緩解；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%的需要時使用犀利士受試者，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。每日服用犀利士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。每日服用犀利士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 $<1\%$ 。所有在需要時使用犀利士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犀利士治療之大於或等於65歲的病人(2.5%病人)[見特殊族群用藥(6.5)]。所有臨床試驗中，使用不同劑量的犀利士，色彩視覺改變的報告極為少見($<0.1\%$ 病人)。

8.2 臨床試驗經驗

下面列出需要時服用犀利士及每日服用犀利士的對照臨床試驗中，發生率較低($<2\%$)的藥物不良反應。這些不良反應與犀利士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。

眼睛 - 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。

8.3 上市後經驗

下列為犀利士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。

心血管與腦血管 - 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(多數但非全部)，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，少數於服用犀利士後不久且無性行為時發生。其他則發生在服用犀利士後且性行為過後數小時至數天內。無法判斷這些事件與服用犀利士、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[見警語及注意事項(5.1.1)]。

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。

眼睛 - 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，包括犀利士，發生NAION。這些病人，多數但非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。[見警語及注意事項(5.1.4)]。

耳朵 - 曾有病人短期服用PDE5抑制劑，包括犀利士，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犀利士、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[見警語及注意事項(5.1.5)]。

泌尿系統 - 持續勃起症[見警語及注意事項(5.1.3)]。

9 過量

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至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。

10 藥理特性

10.1 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PDE5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對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。

10.2 藥效藥理特性

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，將犀利士給與正在服用Nitrates類藥物的病人為配伍禁忌[見禁忌(4.1)]。曾有試驗評估硝化甘油與Tadalafil交互作用的程度，及當病人服用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)。因此，禁止同時使用犀利士與Nitrates類藥物。對於已服用犀利士的病人，在有生命危急之必要醫療情形須使用Nitrates類藥物時，應至少於最後一次服用犀利士48小時後，再考慮使用Nitrates類藥物。於這種狀況下，Nitrates類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(4.1)]。

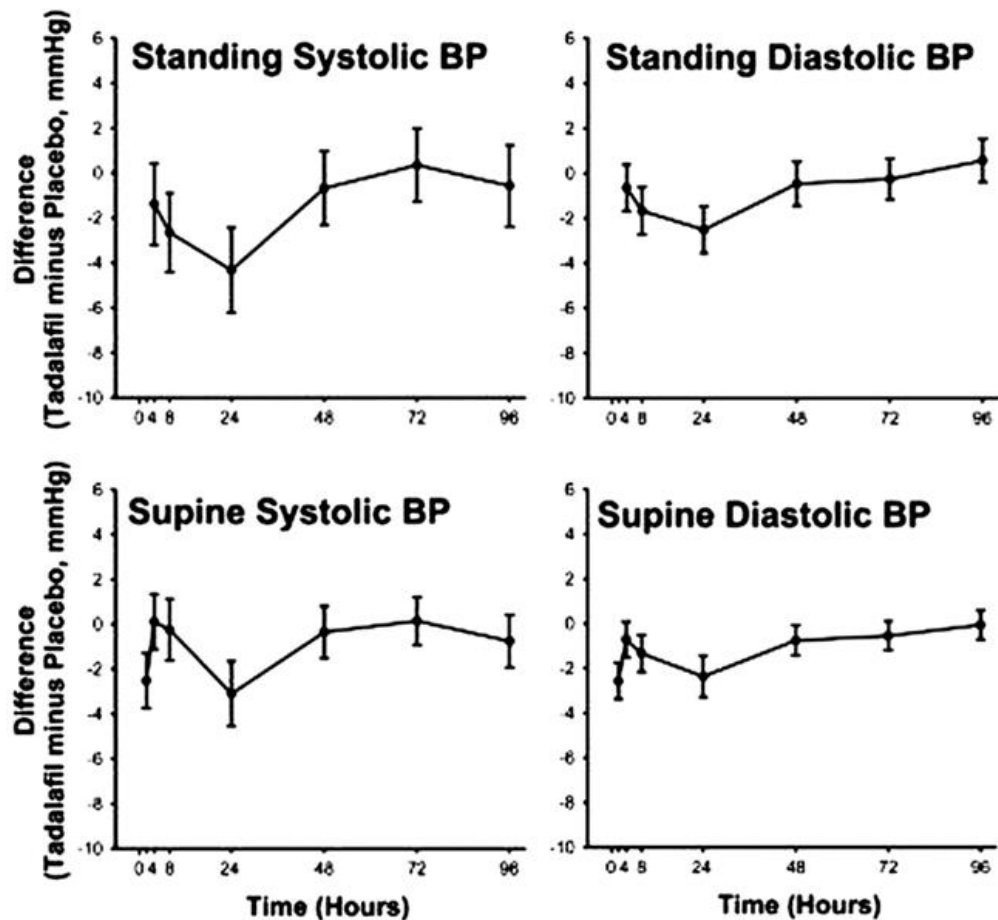


圖1：最後一次服用Tadalafil 20毫克或安慰劑後2 (僅測量臥姿)、4、8、24、48、72與96小時使用硝化甘油舌下錠，測量血壓最大變化量的平均(Tadalafil組減去安慰劑組，包含90%信賴區間)

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)及警語及注意事項(5.1.6)]。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)。

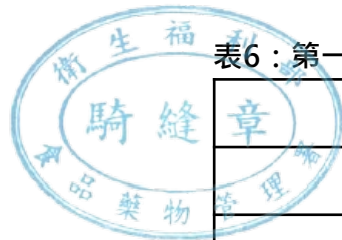


表6：第一個Doxazosin試驗(8毫克/天)：收縮壓之平均最大降幅(95%信賴區間)

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

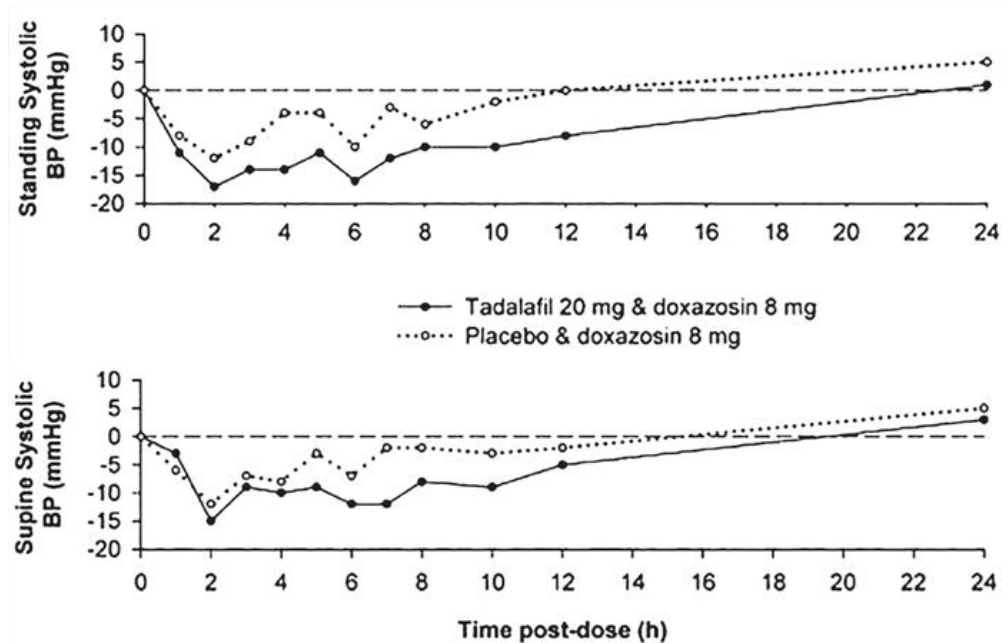


圖2：第一個Doxazosin試驗：由基準點開始之收縮壓平均變化量

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，這些受試者均屬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，這位病人先前服用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，並持續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。

表7：第二個Doxazosin試驗(8毫克/天) (Part C)：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(m mmHg)	於8 a.m.給與Tadalafil 20毫克	於8 p.m.給與Tadalafil 20毫克
動態血壓量測儀 (Ambulatory Blood Pressure Monitori ng ; ABPM)	7	8

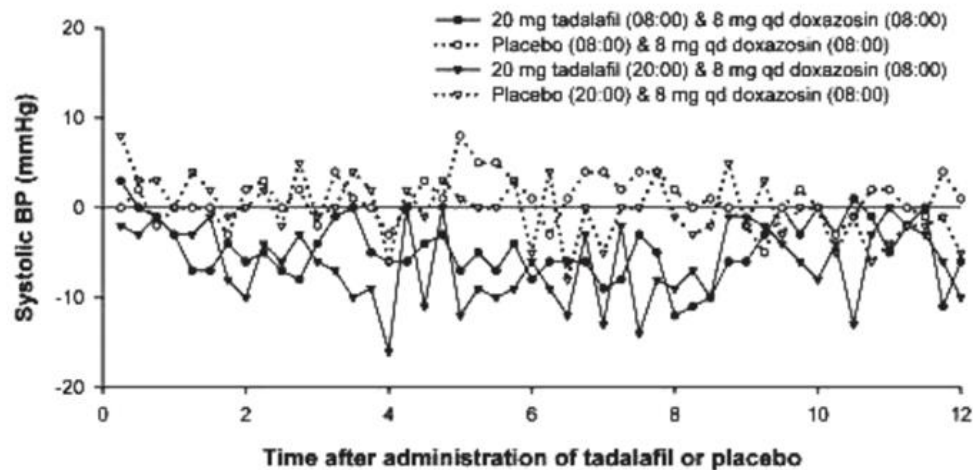


圖3：第二個Doxazosin試驗(Part C)：由基準點開始之收縮壓平均變化量

受試者於服用Tadalafil或安慰劑後，每15至30分鐘以動態血壓量測儀量測血壓至第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。

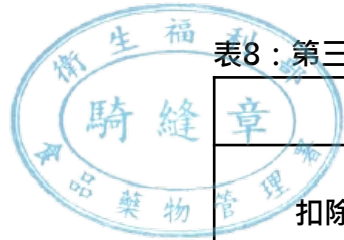


表8：第三個Doxazosin試驗：收縮壓之平均最大降幅(95%信賴區間)

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅		Tadalafil 5毫克
扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅Tadalafil 5毫克	臥姿	2.4 (-0.4, 5.2)
	站立	-0.5 (-4.0, 3.1)
服用Doxazosin 4毫克 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藥物不良反應皆屬輕度或中度。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。每個階段的最後7天，在每日額外給與Tamsulosin 0.4毫克。

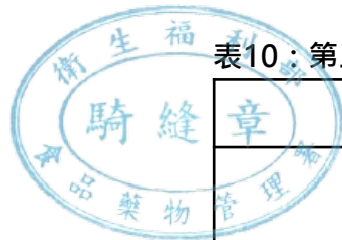


表10：第二個Tamsulosin試驗：收縮壓之平均最大降幅(95%信賴區間)

扣除安慰劑組後收縮壓之平均最大降幅		Tadalafil 5毫克
服用Tamsulosin 0.4毫克 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 第7天	臥姿	1.2 (-1.2, 3.6)
	站立	1.2 (-1.0, 3.5)

於下列時間點手動量測血壓：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。

表11：Alfuzosin試驗(10毫克/天)：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 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(受試者之站立收縮壓<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，由動態血壓檢測結果顯示Tadalafil組之收縮壓/舒張壓與安慰劑組的差值為8/4 mmHg。

Bendrofluazide - 有一個評估每日服用Bendrofluazide 2.5毫克與Tadalafil 10毫克交互作用的試驗。服用Bendrofluazide的受試者於服用Tadalafil 10毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓相較於

安慰劑之平均降低量為6/4 mmHg。

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/舒張壓相較於安慰劑之平均降低量為4/1 mmHg。

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/舒張壓相較於安慰劑之平均降低量為5/3 mmHg。

與酒精併用時對血壓的影響

酒精與PDE5抑制劑，包括Tadalafil，皆屬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。在盲性、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。在所有犀利士的臨床試驗中，罕有彩色視覺改變的報告(< 0.1%)。

對精子特徵的影響

有三個試驗評估男性每天服用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QT_c (Fridericia QT校正)平均變

化為3.5毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.9, 5.1)。與安慰劑組相比，Tadalafil組對QT_c(個體QT校正)平均變化為2.8毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.2, 4.4)。選擇Tadalafil 100毫克(最高建議劑量的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。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

10.3.1 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或正向的小鼠淋巴癌細胞突變實驗看來，Tadalafil不具致突變性。從體外人類淋巴球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睪丸組織異常。

10.3.2 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個月的實驗中，觀察到瀰漫性動脈炎(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。

11 藥物動力學特性

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天內血漿濃度可達穩定狀態，此時之暴露量約為單一劑量給與藥物後的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)。

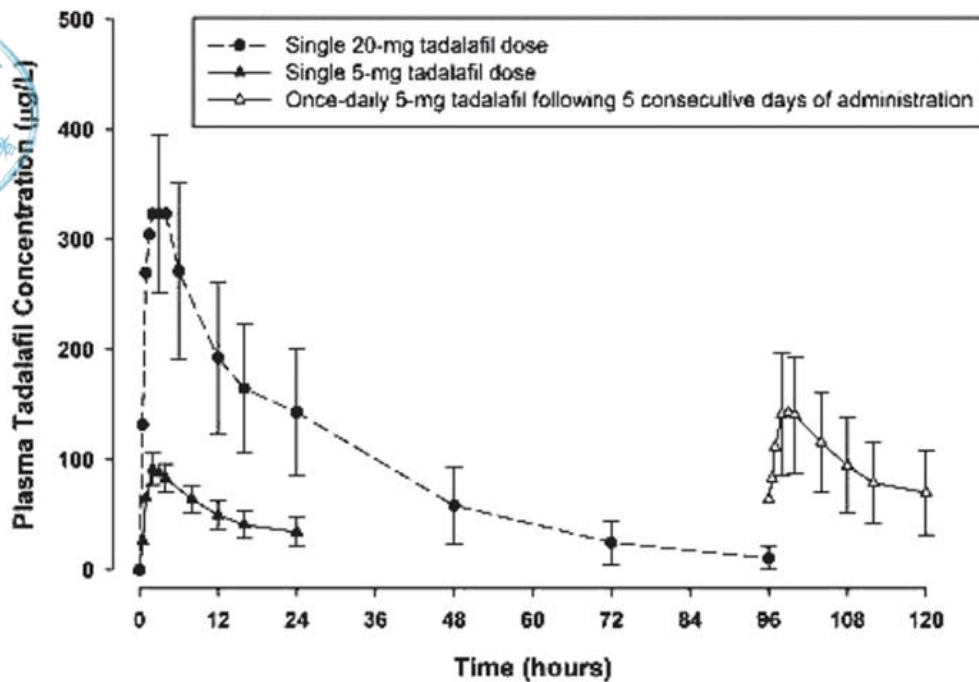


圖4：單次口服20毫克、單次口服5毫克、與連續每天給與5毫克的血中Tadalafil濃度(以平均值±SD表示)

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，犀利士可與食物或不與食物併用。

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與葡萄糖醛酸化(Glucuronidation)，轉變成Methylcatechol與Methylcatechol-Glucuronide結合物。血液中的主要代謝物為Methylcatecholglucuronide，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%)，少部份於尿液中(約劑量的36%)。

老年人 - 與19-45歲的健康受試者相比較，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[見特殊族群用藥(6.5)]。

糖尿病病人用藥 - 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} 約分別約降低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。

12 臨床試驗資料

12.1 每日服用犀利士治療勃起功能障礙

每日服用犀利士治療勃起功能障礙的療效與安全性，在二個12週與一個24週試驗中進行評估，共收納853位病人。結果顯示每日服用犀利士能有效改善勃起功能障礙病人勃起功能。二個隨機、多中心

、雙盲、安慰劑對照及平行分組的試驗，評估犀利士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。犀利士的劑量為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勃起功能障礙病人。多數(>96%)病人罹患勃起功能障礙時間至少一年。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勃起功能障礙病人。93%的病人罹患勃起功能障礙時間至少一年。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，發現犀利士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，犀利士能有效改善勃起功能。在六個月的雙盲試驗中，犀利士的療效不會隨時間而降低。

表12：兩個每天服用犀利士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	犀利士 2.5毫克	犀利士 5毫克		安慰劑	犀利士 5毫克	
	(N=94)	(N=96)	(N=97)	P值	(N=54)	(N=109)	P值
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	<0.001	0.9	9.7 ^c	<0.001
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	<0.001	11%	37% ^c	<0.001
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	<0.001	13%	46% ^c	<0.001

^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 - 每日服用犀利士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；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)，發現犀利士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。

表13：併有勃起功能障礙和糖尿病的病人每天服用犀利士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	犀利士 2.5毫克	犀利士 5毫克	
	(N=100)	(N=100)	(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	4.8a	4.5a	<0.001
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	<0.001
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	<0.001

^a與服用安慰劑組在統計上具有顯著的差異

12.2 每日服用犀利士5毫克治療良性攝護腺肥大

三個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，用來評估每日服用犀利士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[見臨床試驗資料(12.3)]。第一個試驗(試驗J)收納1058位病人，隨機分配至每日服用犀利士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犀利士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犀利士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犀利士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，用來評估犀利士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, Qmax)，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犀利士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犀利士2.5、5毫克或安慰劑組。與安慰劑組相比，犀利士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，犀利士2.5毫克: -4.8; $p=0.004$ ，犀利士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，每日服用犀利士5毫克於臨床上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犀利士的平均IPSS分數變化

	J試驗			K試驗		
	安慰劑	犀利士5毫克		安慰劑	犀利士5毫克	
	(N=205)	(N=205)	p值	(N=164)	(N=160)	p值
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	<0.001	-3.6	-5.6	0.004

表15：良性攝護腺肥大病人於試驗L中每日服用犀利士的平均IPSS分數變化

LVHB試驗 (第三期臨床試驗)		
安慰劑LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	N=154 -3.0 (0.4)
犀利士2.5毫克	LS Mean (SE)	N=151 -4.8 (0.4)
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE) 95% CI, P value	-1.8 (0.6) (-2.9, -0.6), $P=0.004$
犀利士5毫克	LS mean (SE)	N=154 -4.7 (0.4)
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE) 95% CI, P value	-1.7 (0.6) (-2.9, -0.6), $P=0.004$
Tamsulosin 0.2mg	LS mean (SE)	N=152 -5.5 (0.4)
	Placebo-Adjusted LS Mean (SE) 95% CI, P value	-2.5 (0.6) (-3.7, -1.3), $P < 0.001$

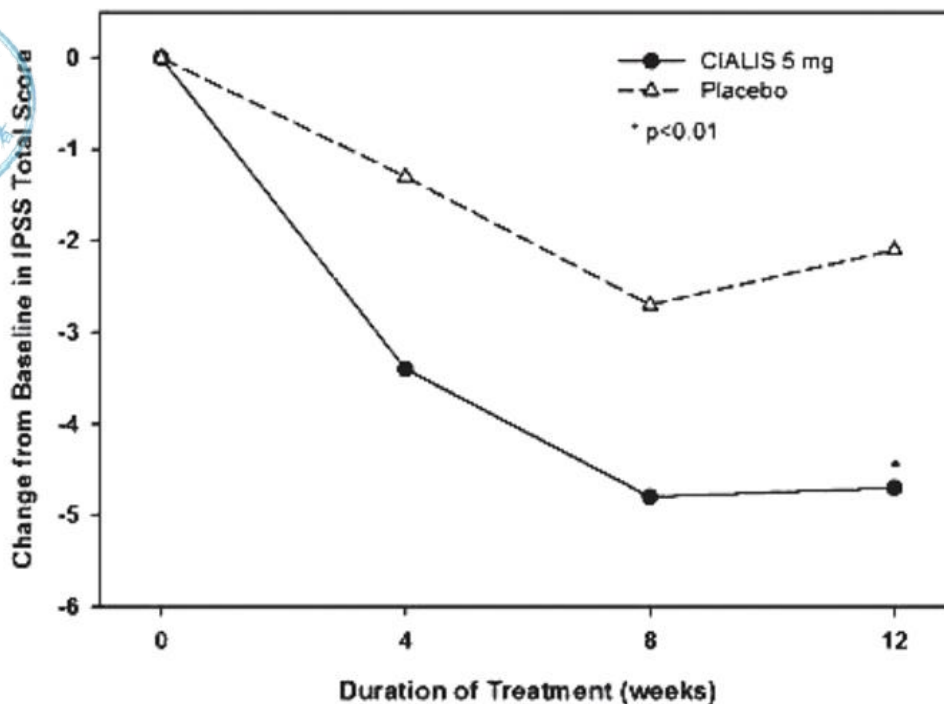
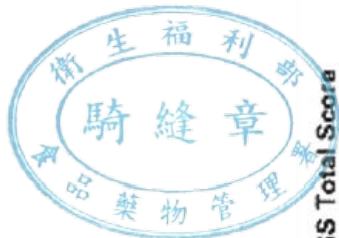


圖5：試驗J良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

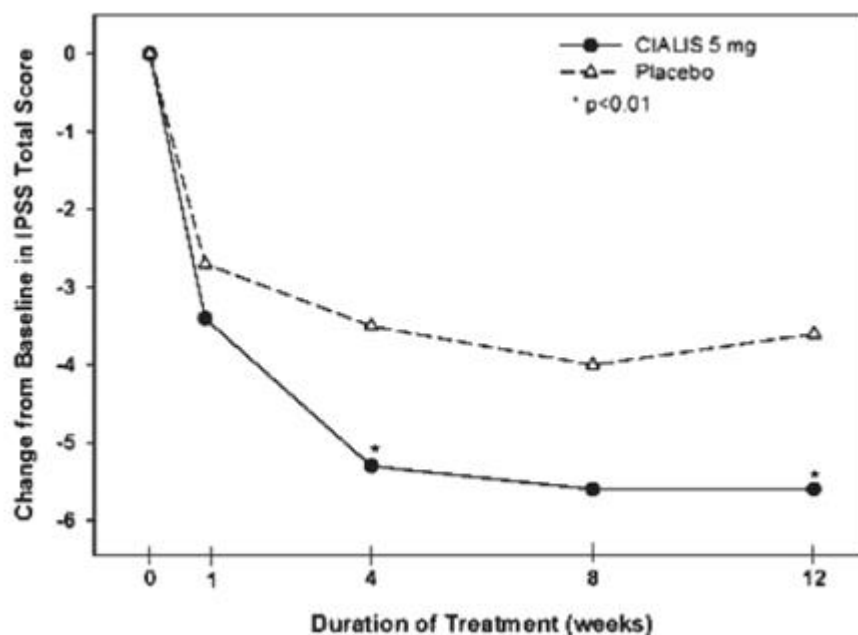


圖6：試驗K良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

試驗J，最大尿流速(Maximum Urinary Flow Rate, Qmax)是評估每日服用犀利士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(犀利士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, Qmax)是評估每日服用犀利士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(犀利士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, Qmax)是評估每日服用犀利士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(犀利士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犀利士和Finasteride開始治療之療效結果

犀利士一天一次與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位男性隨機分配至犀利士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。

犀利士和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(犀利士 -4.0, Placebo -2.3; $p<0.001$)，在26週內持續降低(犀利士 -5.5, Placebo -4.5; $p=.022$)。然而，安慰劑/Finasteride與犀利士/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。犀利士加乘的效果在第26週之後是未知的。

表16 犀利士一天一次併用Finasteride試驗對良性攝護腺肥大病人平均total IPSS分數變化

		安慰劑與Finasteride 5毫克		犀利士 5毫克與 Finasteride 5毫克	治療差異	
	n	(N=350) ^a	n	(N=345) ^a		p-value ^b
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	<0.001
試驗前到第12週的變化 ^b	318	-3.8	317	-5.2	-1.4	0.001
試驗前到第26週的變化 ^c	295	-4.5	308	-5.5	-1.0	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

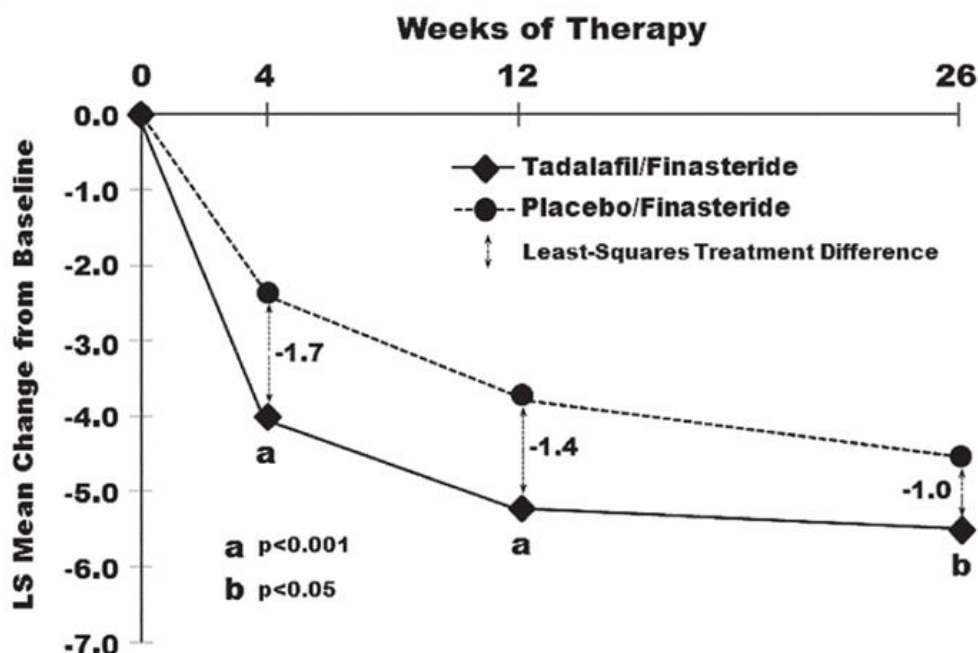


圖7: 犀利士一天一次併用Finasteride試驗對良性攝護腺肥大病人每次回診試驗前到第26週的變化 之平均Total IPSS分數變化

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IEFF問卷之EF部分來評估。犀利士併用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; $p<0.001$)、第12週(CIALIS/Finasteride 4.7, Placebo/Finasteride 0.6; $p<0.001$)及第26週(CIALIS/Finasteride 4.7, Placebo/Finasteride 0.0; $p<0.001$) 均觀察到統計上明顯的改善。

12.3 每日服用犀利士5毫克治療勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大

每日服用犀利士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犀利士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。

每日服用犀利士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。

每日服用犀利士5毫克於統計上能有意義的改善IPSS總分及IIEF問卷EF分數。每日服用犀利士5毫克也能顯著改善SEP 3。

每日服用犀利士2.5毫克未顯示統計上有意義的改善IPSS總分。

每日服用犀利士能改善第一次排定觀察期(第2週) 和經過12週治療期IPSS總分(見圖8)。

在這個試驗中，最大尿流速是評估每日服用犀利士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(犀利士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。

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

	安慰劑	犀利士 2.5毫克	犀利士 5毫克
國際攝護腺症狀總分 (IPSS)			
	(N=193)	(N=191)	(N=206)
基準點	18.2	18.2	18.5
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)			
	(N=188)	(N=190)	(N=202)
基準點	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犀利士5毫克的平均SEP 3之變化

	安慰劑	犀利士 2.5毫克	犀利士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)

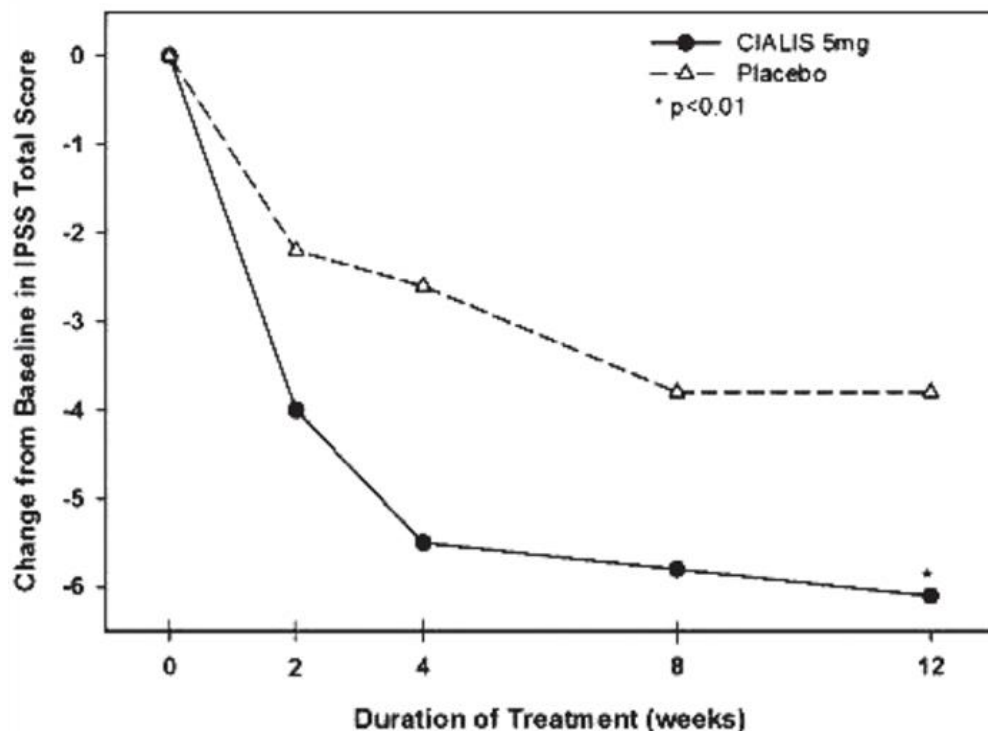


圖8：L試驗中勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

13 包裝及儲存

13.1 包裝

犀利士 (Tadalafil)的包裝為：

犀利士為杏仁形狀膜衣錠(中間無溝痕)，不同劑量的犀利士大小不同且黃色深淺不同，其包裝如下：

5毫克錠劑表面印有“C 5”，背面印有“C”。5毫克為14顆或28顆鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

儲存條件30°C以下。保存於原包裝中。

請存放在孩童無法取得之處。

14 病人使用須知

詳見衛生福利部核准之病人使用須知。

14.1 Nitrates

醫師應與病人討論犀利士併用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犀利士與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犀利士後，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類藥物且原本服用犀利士的病人，應於服用犀利士至少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，服用犀利士的病人若發生心絞痛，應立即尋求醫療協助[見禁忌(4.1)及警語及注意事項(5.1.1)]。

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

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

14.3 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(4.3)及警語及注意事項(5.1.1)]。

14.4 與降血壓藥物併用

醫師應與病人討論犀利士可能增強alpha阻斷劑與降血壓藥物的降血壓效果[見警語及注意事項(5.1.6)、藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。

14.5 每日服用犀利士可能發生的藥物交互作用

醫師應與病人討論每日服用犀利士將連續暴露於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(3.1)、警語及注意事項(5.1.6)、藥物交互作用(7.1,7.2)、藥理特性(10.2)及臨床試驗資料(12)]。

14.6 持續勃起症

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。

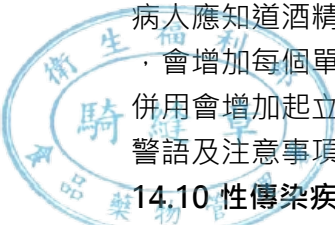
14.7 視力突然喪失

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，包括犀利士，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，曾經有少數上市後案例報告，且這些案例僅短期服用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(包含犀利士)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。[見警語及注意事項(5.1.4)及上市後經驗(8.3)]。

14.8 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，包含犀利士，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，包含犀利士。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[見臨床試驗經驗(8.2)、上市後經驗(8.3)]。

14.9 酒精



病人應知道酒精與犀利士，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)與犀利士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[見警語及注意事項(5.1.9)、藥物交互作用(7.1)及藥理特性(10.2)]。

14.10 性傳染疾病

使用犀利士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)。

14.11 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。以每日服用犀利士之方式治療勃起功能障礙，應告知病人儘量在每天的同一時間服藥一顆，無需顧慮性行為的時間。犀利士在治療全程對於改善勃起功能皆有效。以每日服用犀利士之方式治療良性攝護腺肥大時，應告知病人儘量在每天的同一時間服藥一顆。

製造廠

美時化學製藥股份有限公司南投廠 南投縣南投市新興里成功一路30號

藥商

美時化學製藥股份有限公司 臺北市信義區松仁路277號17樓