

 塔達拉5毫克膜衣錠 Tadalafil “STELLA” 5 mg
 衛部藥輸字第028171號
1 適應症： 1.1 治療勃起功能障礙。 Tadalafil用來治療勃起功能障礙。 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，且須經常服用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Tadalafil5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 特殊族群併用藥 腎臟功能不全 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，Tadafil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 本品為錠劑 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

本品禁用於已知對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

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 併用鳥苷環化酶促進劑(Guanylate Cyclase (GC) Stimulators)

正在使用 GC 促進劑(如 riociguat)的病人，請勿使用Tadafil。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的病人若發生成絞痛，應立即尋求醫療協助[見禁忌症(4.1)及醫師應告知病人的資訊(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 (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、中風暫時性缺血發作、胸痛、心悸和心悸過速。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、或是使用Tadafil、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，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)]。

5.3 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(如鐮狀細胞貧血症、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(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Tadafil。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微弱與症狀的發生率，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，且當需要時服用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(依文獻記載)

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 歲 20 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生活療相關副作用≥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(包含一個糖尿病患者人之試驗)，每日服用Tadalafil(2.5 或 5 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生活療相關副作用≥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Tadalafil(2.5 或 5 毫克)治療勃起功能障礙的病人，發生活療相關副作用≥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)	Tadalafil2.5 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 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)，發生活療相關副作用≥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、關節痛與肌肉痠攣。

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)，發生活療相關副作用≥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。

6.2 上市後經驗(依文獻記載)

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後且性行為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Tadalafil，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、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 其他可能影響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 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)20mg/天的 11 倍時，並未觀察到不良的發育影響(請見資料)。

動物

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。存活之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。

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。

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)]。

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。

一項針對裴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。

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。

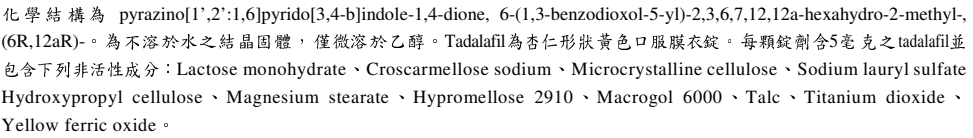
所有 tadalafil 用來治療勃起功能障礙的臨床試驗中，約有 19% 的受試者年齡大於等於 65 歲，其中約有 2% 年齡大於等於 75 歲。所有 tadalafil 用來治療良性攝護腺肥大(包含勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大)的臨床試驗中，約有 40% 的受試者年齡大於 65 歲，其中約有 10% 年齡大於等於 75 歲。臨床試驗並未發現年長受試者(年齡大於 65 歲或年齡大於等於 75 歲)的安全性與療效與年輕受試者(年齡小於等於 65 歲)之差異。然而，在需要時使用 Tadalafil 治療勃起功能障礙的安慰劑對照試驗中，腹瀉的通報較常發生在接受 Tadalafil 治療之大於或等於 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)]。

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(2.5)及警語和注意事項(5.8)]。

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) 變為二倍。接受透析的末期腎衰竭受試者，在服用單一劑量 tadalafil (10 或 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 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，並無有關的病例報告 [見用法用量 (2.5) 及警語和注意事項 (5.7)]。

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。

Tadalafil (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，其結構為



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。

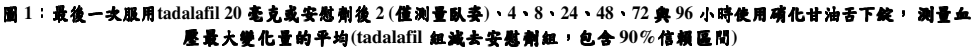
體外研究顯示 tadalafil 是 PDE5 的選擇性抑制劑。PDE5 可在海綿體、攝護腺、膀胱的平滑肌，及血管和內臟平滑肌、骨骼肌、尿道、血小板、腎臟、肺、小腦、心臟、肝臟、陰莖、儲精囊和睪丸中發現。

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、心臟、血管、骨骼肌及其他器官發現的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種已知名，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PDE1A1並輕微抑制PDE1A4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。

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。

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)]。

曾有試驗評估硝磺甘油與 tadalafil 交互作用的程度，及當病人服用 tadalafil 後若發生生命危險狀況，是否可使用硝磺甘油此研究為雙盲、安慰劑對照的交叉試驗，共有 150 位男性受試者，年齡至多 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服用 0.4 毫克的硝磺甘油 (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 與硝磺甘油舌下錠其顯著藥物交互作用。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 與硝磺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)。



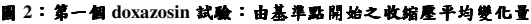
因此，禁止同時使用Tadalafil與nitrates 類藥物。對於已服用Tadalafil的病人，在有生命危急之必要醫療情形須使用 nitrates 類藥物時，應至少於最後一次服用Tadalafil 48 小時後，再考慮使用 nitrates 類藥物。於這種狀況下，nitrates 類藥物應只能在有周密醫療照護下且有適當血液動態監測下給與[見禁忌症(4.1)]。

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)。

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)



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。

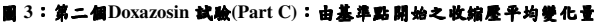
第二個 doxazosin 試驗中，針對每日服用 doxazosin 4 或 8 毫克的健康受試者給與單次口服 tadalafil 20 毫克。本試驗(受試者 N=72)分為 3 部分進行，各為 3 階段交叉比對。

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。

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
動態血壓量測儀 (Ambulatory Blood Pressure Monitoring ; ABPM)	7	8



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 > 30 mmHg。

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0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個病例報告(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。

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；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	Tadalafil 2.5毫克	Tadalafil 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	4.8 ^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

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Tadalafil的平均IPSS 分數變化

J 試驗			K 試驗		
	安慰劑	Tadalafil 5 毫克	安慰劑	Tadalafil 5 毫克	
	(N=205)	(N=205)	p 值	(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

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 試驗 (第三期臨床試驗)		
安慰劑	LS Mean (SE)	N=154 -3.0 (0.4)
Tadalafil 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
Tadalafil 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)

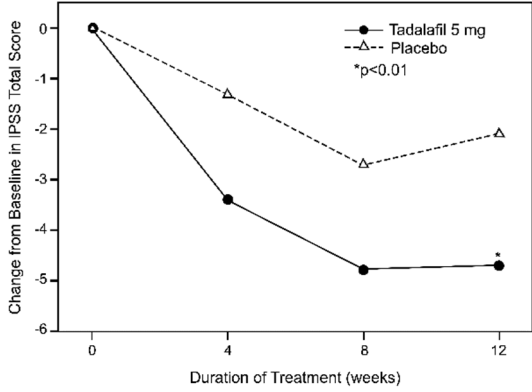


圖 5：試驗J 良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS 分數變化

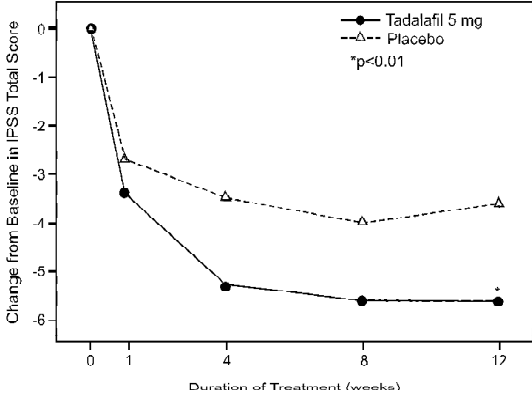


圖 6：試驗K 良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS 分數變化

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	
	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	<.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

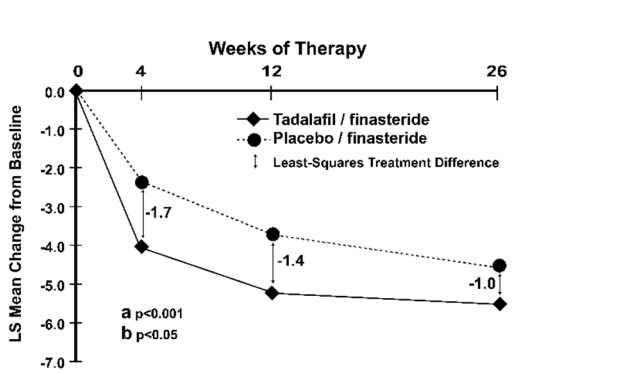


圖 7: Tadalafil一天一次併用Finasteride 試驗對良性攝護腺肥大病人每次回診之平均total IPSS 分數變化

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IEFF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(Tadalafil/finasteride 13.7, placebo/finasteride 15.1)，從第4週(Tadalafil/finasteride 3.7, placebo/finasteride -1.1; p<.001)、第12週(Tadalafil/finasteride 4.7, placebo/finasteride 0.6; p<.001)及第26週(Tadalafil/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SEP 3。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)			
	(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Tadalafil 5 毫克的平均SEP 3 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)。

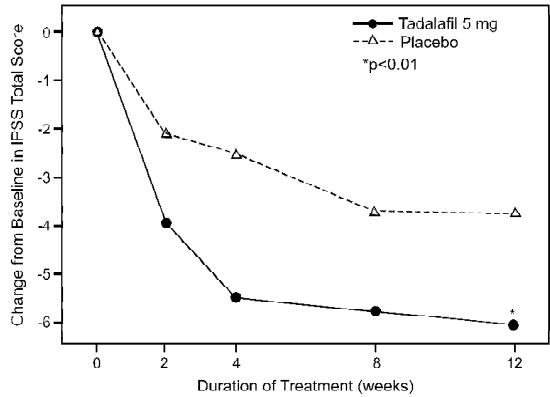


圖 8：L 試驗中勃起功能障礙伴有良性攝護腺肥大病人每次回診的平均 IPSS 分數變化

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

本品的包裝為：鋁箔盒裝(PVC/ Aluminium)

16.2 儲存

本品儲存條件為 30°C以下，可保存於原包裝中三年。

請存放在孩童無法取得之處。

17 醫師應告知病患的資訊

詳見衛生福利部核准之病患使用須知

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(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。

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PDES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)]。

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的同一時間服藥一顆，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的同一時間服藥一顆。

藥商：韋淳貿易股份有限公司

地址：104台北市松江路65號4樓

電話：02-25006378

製造廠：Stellapharm J.V. Co., Ltd. – Branch 1

地址：No. 40 Tu Do Avenue, Vietnam – Singapore Industrial Park, An Phu Ward, Thuan An Town, Binh Duong Province, Vietnam