核准日期:2024 04 30 修改日期:2024.05.15 2024 06 21 2024.07.18 2024.08.23 2024.08.30



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 20mg, 不适用于起始剂量为 10mg 或者更低剂量患者使用。 2.本品不能够掰开服用。 【药品名称】 :他达拉非片

通用名称:他达拉非片 英文名称:Tadalafil Tablets

又语拼音:Tadalafei Piar

10.1 3.主要成份为他达拉非。

の子はか。 (6R-12aR)-6-(1,3-苯并间二氧戊环-5-基)-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢吡嗪并[1',2'-1,6]-吡 房并[3_4-b]昭和_1_4-一酮



分子量:389.41 辅料:乳糖、羟丙纤维素、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁和薄 |衣预混剂

3. 3.为黄色杏仁状薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

建設社 治疗勃起功能障碍(ED, Erectile Dysfunction)。 【规格】

【用法用量】

【用法用重】 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

778277811早時 按需服用他达拉非片

•对于大多数患者,按需服用他达拉非片的推荐起始剂量为10mg,在进行性生活之前服用。 ·依据个体的疗效和耐受性不同,可将剂量增加到20mg或降低至5mg。对大多数患者推荐 的最大服药频率为每日一次。 ·与安慰剂相比,按需服用他达拉非片能在长达36小时内改善勃起功能。因此,在推荐患者

以最佳方式服用他达拉非片时,应考虑此因素

一次服用他达拉菲片 日一次服用他达拉菲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

何可以此行任主活。 依据个体的疗效和耐受性不同,可将每日一次服用他达拉非片的剂量增加至5mg。 应根据患者具体情况权衡风险获益,选择适宜的治疗方案。

按蕭服用他五班非片 - 關計清除率为30-50mL/min:建议起始剂量为5mg,每日不超过一次,最大剂量为10mg, 每48/时不超过1次,肌酐清除率<30mL/min 或血液透析:最大剂量为5mg,每72小时不超过1次(见[注意事项])。

一次服用他达拉非片

勃起功能障碍 · 肌酐清除率<30 mL/min 或血液透析:不建议每日—次服用他达拉非片(见【注意事项】)。

勃起功能障据合并良性部列腺增生 制品排除率 30 - 50 mL/min;尚无中国人群数据。 · 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】)。

探索脫押地还扭菲片 - 轻度或中度(Child Pugh 分級 A 或 B):他达拉菲片剂量不应超过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菲片进行广泛的评估、因此,应慎用。 - 重度(Child Pugh 分級 C):不建议使用他达拉菲片(见【注意事项】)。

每日一次服用他达拉非片

每日一次服用他达拉非片 · 轻度或中度(Child Pugh 分级 A 或 B):尚未在肝损害患者中对每日一次服用他达拉非片 进行广泛的评估。因此,如需对这些患者处方每日一次服用他达拉非片,建议谨慎。 · 重度(Child Pugh 分级 C):不建议使用他达拉非片(见[注意事项])。 老年 A

<u>老年人</u> 对于年龄>65岁的患者,无需调整剂量。

合并用药

百开加多。 <u>硝酸盐类药物</u> 严禁与任何形式的硝酸盐类药物进行合并用药(见【禁忌】)。

 α -受体阻滞剂 ED-当他达拉非片与 α -受体阻滞剂合并用药时,接受 α -受体阻滞剂治疗的患者应达稳定后, 而开始他达拉非片治疗,并从推荐的最低剂量开始(见[注意事项]和[新物相互作用]。 BPH-不推荐他达拉非片治疗。

在一受体阻滞剂合并用药治疗良性前列腺增生。(见[注意事项]和

【药物相互作用】)。 CYP3A4(Cytochrome P450 3A4)抑制剂

按需服用他达拉非片 对于正在合并使用CVP3A4强和制剂,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 ng,不超过每72小时1次(见【注意事项】和【药物相互作用】)。

每日一次服用他达拉非片对于正在合并使用CYP3A4强抑制剂,如酮康唑或利托那韦的患者,推荐剂量为不超过2.5 mg (现[注意事項]和[答物相互作用])。

區床研究整體 因为开展临床试验的条件差异较大,因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不 能直接与另一种药物的临床试验的发生率相比,也可能无法反映实践中观察到的发生率。 在全球的临床试验中,共有超过900名另性胸开「他达拉車,在每日一次原槽还达拉非片 的试验中,分别有1434,905和115名患者接受了为期至少6个月,1年和12年的治疗,对于彼 膨脹伸忙的进中,为别有超过1308和1008名变过着,接受了至少6个月和1年的治疗。

按翻服用他达拉非比治疗ED 在持续上周的均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%。 在安慰剂对照临床试验中按建议剂量给药,按需服用他达拉非片发生如下不良反应(见表 1)。

表1:在按需服用他达拉非片治疗ED开展的8项主要的安慰剂对照3期研究中(包括一项在糖尿病 患者中进行的研究),发生率在他达拉非片(10或20mg)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	空 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 1%	4%	8%	10%
背痛	3%	3%	5%	6%
肌痛	1%	1%	4%	3%
鼻充血	1 1%	2%	3%	3%
潮红*	1%	2%	3%	3%
跡休点	194	1%	3%	344

» 湖红包括·面湖红和湖红

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 立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

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項为期12周的主要的安慰剂对照3期研究中(包括一项在糖尿病患者中进行的研究),发生率在他达拉非片每日一次结药(2.5或5mg)治疗组为。20%,且高子安慰剂提的治疗中组现的不良反应。

不良反应	安慰剂 (N=248)	他达拉非 2.5mg (N=196)	他达拉非 5mg (N=304)
头痛	5%	3%	6%
消化不良	2%	4%	5%
鼻咽炎	4%	4%	3%
背痛	1%	3%	3%
上呼吸道感染	1%	3%	3%
湖红	1%	1%	3%
机编	1%	2%	2%
咳嗽	0%	4%	2%
腹泻	0%	1%	2%
鼻充血	0%	2%	2%
肢体疼痛	0%	1%	2%
尿路感染	0%	2%	0%
胃食管反流病	0%	2%	1%
腹痛	0%	2%	1%

-项24周安慰剂对照的3期临床研究报告了以下不良反应(见表3)

表 3:在每日一次服用他达拉非片治疗 ED 开展的 1 项 24 周安慰剂对照 3 期研究中, 发生率在他达拉非片每日一次给药 (2.5 或 5 mg) 治疗组为≥%, 且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应

不良事件	安慰剂 (N=94)	他达拉非 2.5mg (N=96)	他达拉非 5mg (N=97)
鼻咽炎	5%	6%	6%
胃肠炎	2%	3%	5%
背痛	3%	5%	2%
上呼吸道感染	0%	3%	4%
消化不良	1%	4%	1%
胃食管反流病	0%	3%	2%
肌瘤	2%	4%	1%
高血压	0%	1%	3%
鼻充血	0%	0%	4%

每日一次服用他达拉非片治疗ED 合并BPH 在持续12周的3项安慰剂对照临床试验中(其中2项在BPH患者中开展,1项在ED合并BPH 患者中开展),平均年龄为63岁(范围、44-93岁),接受他达拉非治疗的患者因为不良事件 导致的终止率为3.6%,与之相比,安慰剂治疗的患者为1.6%。他达拉非治疗组中至少2例 患者报告的导致终止试验的不良反应包括头痛、上腹痛和肌痛。报告了以下不良反应(参

30.00(1)。 泰4: 在持续12周的安慰剂对照的3项临床研究中(包括2项每日一次服用他达拉非片治 疗 BPH以及1项每日一次服用他达拉非片治疗ED合并BPH), 发生率在用他达拉非片每 日一次给药(5mg)治疗组为≥1%,且高于安慰剂组的治疗中出现的不良反应

不良反应	安慰剂 (N=576)	他达拉非 5 mg (N=581)
头痛	2.3%	4.1%
消化不良	0.2%	2.4%
背痛	1.4%	2.4%
鼻咽炎	1.6%	2.1%
腹泻	1.0%	1.4%
肢体疼痛	0.0%	1.4%
肌痛	0.3%	1.2%
头晕	0.5%	1.0%

此外, 他达拉非片治疗BPH或ED合并BPH的对照临床试验中报告的发生频率较低的不良反

此外,他达拉菲片治疗BPH或ED合并BPH的对照临床试验中报告的发生频率较低的不良反应(19)包括"胃食医沉痛、上腹痛、恶心、呕吐、关节痛和剧场核率。 胃食医沉痛、上腹痛、恶心、呕吐、关节痛和剧场核率。 胃食服克流病、上腹痛、恶心、呕吐、关节痛和剧场核率。 胃痛和周滴的定生率多见我上重杂。在他达拉菲的临床时理学试验中,肾痛或肌痛一般发生在给药后12-24小时,通常在48小时内得以缓解。他达拉菲治疗见此的精病周绵的特点疾患 两数性的双下腺(臀部、大腿或腿部周原内形。即位到加重。——Rminis 从生的穿痛严重程度为程度或中度,无治疗即可缓解,但是也有较低发生率的严重特殊,然为"多种病"是一个99。如果解放行治疗,对丘脑囊基肠或结构术抗炎而一般是小,分别有5.分级需要分价的受试者,采用了海绵绵剂(如可待因)。总体而言,还需服用他达拉非并的所有受试者中,分别有5.分级需要分别不多。 多类的原理基础。每一一次服用处达拉非片治疗。BPH和CD与科PPH的发生等见表之3.和4.在每日一次服用他达拉非片的研究中,胃痛和剧痛的不良反应一般为程度如中度,在针对所有适应性的多项的实中的生产生,等。 2019年第一次,是一个1919年第一次,是一个1919年第一次,是一个1919年间,这一个1919年间,191

轻微的事件,与药物无明确关系的事件,以及不准确无意义的报告。

全身——无力,面部水肿,疲劳,疼痛,外周性水肿 心血管——心绞痛,胸痛,低血压,心肌梗死,直立性低血压,心悸,昏厥,心动过速 消化——肝功能检查异常,口干,吞咽困难,食管炎,胃炎,r- 谷氨酰转移酶 (GGTP, Gamma

Glutamyl Transpeptidase)升高,稀便,恶心,上腹痛,呕吐,胃食管反流病,痔疮出血,直肠

…… *肌肉骨骼*——关节痛,颈痛 肾脏和泌尿——肾损害

及朕和所件——[確保,皮疹,出汗 皮肤和所件——[確保,皮疹,出汗 眼部——现觉模糊,色觉改变,结膜炎(包括结膜充血),眼痛,流泪增加,眼睑肿胀

— 呼吸困难, 息出而, 咽炎 耳部——听力突然降低或丧失,耳鸣 必尿生殖——勃起增加,自发性阴茎勃起

上的店垫输 他达拉菲片批准上市之后发现了以下的不良反应。由于这些不良反应是在不确定规模的人 群中自发报告的,因此并不能可靠的估算其发生率或建立与药物暴露水平的冠果关系。选择 这些事件的原因包括严重性、报告频率、缺乏明确的其他原因或上述原因都有。

大多数 (但并非全部) 原来就有发生 NAION 的解剖学或血管风险因素,包括但不限于 ("视神经盘拥挤"),年龄超过50岁,糖尿病,高血压,冠心病,高脂血症以及吸烟(见

[社思事项]]。 *百部* — 在上市后报告了突发性听力减低或丧失的病例,与使用PDE5抑制剂,包括他达拉非 片有时间关系。在某些病例中报告了医学条件或其他因素可能引起耳部的不良事件。在多 数病例中, 医疗随访信息有限。不能确定这些事件是否与使用他达拉非片, 患者原有的丧失 听力的风险因素,与这些因素的共同作用或其他因素有直接关系(见【注意事项】)。 必尿生殖——持续勃起(见【注意事项】)。

(示心) 对本品中任何成份过敏者禁用。

研酸盐类药物 正在服用任何形式的硝酸盐类药物,无论是定期和/或间歇性给药的患者,严禁服用他达拉 非片。临床药理学研究表明,他达拉非片可增强硝酸盐类药物的降压作用(见【药物相互作 超敏反应

综合征和副脱性皮炎(见【不良反应】

练音证机制版证及义设LPTek及处理 <mark>身替酸环化酶 (G. Guanylate Cyclase) 刺激剂</mark> 正在使用GC刺激剂(如料美西调) 的患者不得服用他达拉非片。PDE5抑制剂,包括他达拉非 片,则能金加强GC刺激剂的降压效果。

4 障碍和良性前列腺增生的评价应当包括适当的医学评估确定可能的未知病因,以 励起功能障碍和良性前列腺增生的 及治疗选择。 在处方他达拉非片之前,需要注意:

血管扩张剂,包括PDE5即制剂的作用特別敏感。 在他达拉非片的临床安全性和有效性试验中,未包括以下心血管疾病患者人群,因此在获 得进一步信息之前,他达拉非片不建议用于以下患者:

至少 90 天内曾发生心肌梗死 不稳定心绞痛或曾在性交过程中发生心绞痛

· 过去6个月内曾发生纽约心脏学会制定的2级或更高级别的心力衰竭 • 未控制的心律失常,低血压(<90/50 mm Hg)或未控制的高血压

过去6个月内曾发生卒中 与其他PDE5抑制剂相同,他达拉非具有轻微的全身血管扩张作用,可能会导致一过性的血 可與他PUSPM的所相的,他於如中與特定權的主要組合方面。FMF的可能或分數及EMF的 卧位血血降低的平均最大值對4月560.8mmHg(见[36代动力学])。虽然这一作用对大多数基 若不会造成影响。但在处分他达出非上之前,医生应慎重考虑原本都有心血管疾病的患者。 是否会受到他达拉非血管扩张作用的不良影响。血压自主控制严重受损的患者,可能对血

官》统师,也还PUES则职例的SPE用特别或感。 每日一**次服用他达拉非片可能发生的药物相互作用** 医生应当注意,每日一次服用他达拉非片能够产生持续的血浆他达拉非的浓度,在评价与 药物(如硝酸盐类形物,在受帐间灌剂,抗高血压药物以及CYP3A4强抑制剂)或与大量饮酒 可能发生的相互作用时,应当考虑到这一点。

可能发生的相互作用的。应当考虑到这一点。 长好间**动起** 这类药物。罕见超过4小时的长时间勃起以及持续勃起症(痛性勃起超过6小时)。如果不及 时治疗持续勃起症。可能会对勃起组织造成不可逆的伤害。勃起超过4小时的患者,无论是 否有痛感。都应当此急诊该医。 对具有易发生持续勃起症的因素(如瞳状细胞性贫血,多发性骨髓瘤或白血病),或阴茎存 管理学缺陷(如异常弯曲,海绵体纤维化,或阴茎硬结症)的患者。应慎用他达拉非片。

眼部反应 医生应建议患者,如果突然发生了单眼或双眼视力丧失,应当立即停用所有的5型磷酸二酯

酶 (PDE5) 抑制剂包括他达拉非片,并就医。这样的事件可能是非血管性前部缺血性视神经 病变 (NAION) 的症状,NAION是一种罕见情况,是视力降低,包括永久性失明的原因之一, 在所有PDE5抑制剂上市后均有罕见的报告。据文献报道,在年龄≥50的男性中,NAION的 年发生率为2.5-11.8/100000。一项观察性的交叉设计病例研究评估了在NAION发作前(5 个半衰期内)立刻使用PDE5抑制剂类药物与更早使用PDE5抑制剂的NAION发作的风险。 结果表明, NAION的风险增加约2倍, 风险估计为2.15 (95%CI1.06, 4.34)。 一项类似研究所 报告的结果与此一致,风险评估为2.27(95% CI 0.99,5.20)。在这些研究中,其他NAION的 风险因素(如视盘"拥挤")也可能会导致NAION的发作。 但无论是上市后罕见的报告还是在这些观察性研究中PDE5抑制剂与NAION的相关性均未

证明使用PDE5抑制剂与NAION存在因果关系(见【不良反应】)。 医生应该考虑PDE5抑制剂的使用是否会对具有潜在NAION风险因素的患者造成不良影

响。有过NAION病史的人,其NAION再次发作的风险会增加。所以,这些患者应该谨慎使用 PDE5抑制剂,包括他达拉非片;且应该在预期获益大干风险的情况下使用这类药物。与 般人群相比。低视神经杯/盘比值的人也被认为具有较高的NAION风险:但是尚没有足够的 证据来支持这种异常情况用于未来PDF5抑制剂包括他达拉非片使用者的筛查

临床试验中未包括患有遗传性视网膜退化症,包括色素性视网膜炎的患者,不建议在这些

空发性听力来生

关系性明力接关 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

-受体阻滞剂和抗高血压药

α-受体阻滞剂和抗高血压药 医生应与患者;沙伦达拉非片。均强α-受体阻滞剂和抗高血压药物的降血压作用的可能 性(见【药物相互作用】)。 PDE5抑制剂与三吸使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积剂,当血管舒张剂合用时,会对血压产 生量如作用。在某些患者中、资本种药物合用印以绝血压显著降低(见【药物相互作用】),这 可能会导致症状性低血压(如唇厥)。应考虑以下情况:

ED ・ 患者使用 PDE5 抑制剂前,接受 α-受体阻滞剂治疗的情况应稳定。已证实在 α-受体阻滞剂 单用时血流动力学不稳定的患者,在合用 PDE5 抑制剂时发生症状性低血压的风险会升

同。 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。 2000 文 PETRONICAL I PROVINCE DE STATE DE STATE DE SELLITE DE STATE DE STAT

接端施伊他达拉4FF BI所清除率(30mL/min或接受透析的终末期肾病患者,他达拉非片的剂量限制在5mg,每 72小时不超过1次,即肝清除率30~50mL/min的患者,他达拉非片的起始剂量应为5mg,每 日不超过1次,最大剂量限制在10mg,每44分割不超过一次(见用拍用整理)。

每日一次服用他达拉非片

50 因为他达拉非的暴露(AUC, Area Under Curve)会增加,而临床经验有限,以及透析并不能 影响清除率,对肌酐清除率<30mL/min的患者不建议每日一次服用他达拉非片。

ED 合并 BPH 由于他达拉非的暴露量(AUC)增加、临床经验有限以及透析不能影响清除率,所以肌酐清除 率<30mL/min的患者不建议每日一次服用他达拉非片。尚无肌酐清除率为30~50 mL/min 內中国患者数据。

时现名 按需服用他达拉非片

报票版用他是12-17-7 轻度或中度肝损害的患者,他达拉非片的剂量不能超过10mg。重度肝损害的患者没有足够 的信息,因此不建议使用他达拉非片(见【用法用量】)。

参归一次服用他达拉非片 未在轻度或中度肝损害患者中对每日一次服用他达拉非片进行广泛的评价。因此,若对这 些患者处方每日一次服用他达拉非片,建议应谨慎。重度肝损害的患者没有足够的信息,因 此不建议使用他达拉非片(见【用法用量】)

对**出面到影响** 体外研究证实了他达拉非是PDE5的选择性抑制剂。PDE5是在血小板中发现的。他达拉非 20mg-5同司匹林合并给药时,想对于阿可匹林电用并不会延迟出血时间,对出血异常或且 著活动性消化性溃疡的患者尚无服用他达拉非牛的经验。尽管他达拉非牛没有延长健康受 试者的出血时间,患有出血异常或显著活动性消化性溃疡的患者用药时应证值,并进行证

对患者进行性传播疾病的劝告 2023年2017年13年大州6930日 也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

他の近十八十八年。 前義(HI、Human Immunodeficiency Virus)来収集护性措施。 在开始治疗 PPH 前季度其他泌尿系級疾病 在开始治疗 PPH 前季度其他泌尿系級疾病 在开始使用他达拉非片治疗BPH之前,应该考虑可能会引起类似症状的其他泌尿系统疾 病。此外,前列腺癌和BPH可能会同时存在。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

风层边越。 他达拉菲不用于女性。目前尚无孕妇使用他达拉菲的数据,无法了解任何与药物有关的不 良发育结果风险。在动物生殖研究中,在器官发生期经口给予剂量最高为人体最大推荐剂 量(MRHD,Maximum Recommended Human Dose, 20 mg/天)11倍的他达拉非对妊娠 大鼠或小鼠没有产生不良的发育影响(见以下数据)。

大鼠或小鼠没有广生不良时次早那时以处以「XAMAO'。 动物生强研究表明,在器官形成期內经口给予妊娠大鼠或小鼠他达拉非,暴露水平达到推 养的最大人类剂量(MRHD,20mg/天)的11倍,没有取畸性、胚胎毒性或胎仔毒性的证据。 在一项产前/产后发育研究中,统于母体他达拉非的剂量按AUC达到MRHD的10倍以上时, 也生后场好的生物再有所降低、根据AUC、在旁侧整过MRHD的10倍时,发生了母体毒性的 症状,存近的胎仔具有工管的发育和足增表现(见信项电理))。 另一项剂量水平方0.200和100mg/kg 的大组性生前和出生后发育研究观察别,出生后 幼作的生存期降低、母体毒性的未见反应剂量为有每130mg/kg。该剂量的暴露水平分别约是 MRHD 20 mg 时人长 AUC 的 16 倍和 10 倍。 他达拉非和/成其代谢产物可以透过大鼠胎盘,导致胎仔暴露。 **哺乳期约**位

<u>國際总结</u> 他达拉耶片不能用于女性。没有关于他达拉菲和/或其代谢产物在人乳中分泌、对母乳喂养 儿童的影响或对母乳产生量的影响信息。他达拉菲和/或其代谢产物在哺乳期大鼠的乳汁中 T检出,浓度大约是血浆浓度的2.4倍。

不空 棚据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9 个月的研究中,他达拉非均降低了精子浓度。而在另一项他达拉非20mg给药6个月的研究 中没有观察的设体作用,不论他达拉非10 mg效20 mg对器机。但该模体生成激素或促卵泡激 素的平均浓度均无不良影响。前两项研究中精子浓度降低的临床意义尚不明确。也没有研 空评价他达拉非对果性生育力的影响。

可研究中,在犬中观察到精子发生减少,但在大鼠中未观察到这种现象。 [川童用葯] :拉非片不用于儿童患者。18岁以下的患者尚未建立安全性和有效性。

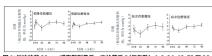
【老年用药】

年相到」 9 法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 在他达拉非能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,在他达拉非能床研究的经营与各种P的价资过者总人数中,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(656 制~75岁),54年轻轻的受试者(655岁)相比、没有观察到有政性或安全性的战体差异。然 而,在所有按需服用他比拉非片治疗丘的的变感剂对照临床研究中,65岁及以上的患者服用 他达拉非非时过腹泻的频率更减(24%的基制)(四【不原反的】,无需根据年龄调整剂 量。但如考虑某些年龄较大的个体对药物更为敏感(见【药代动力学】)。

(高特相互作用) 每他达拉蚌片发生预代动力学相互作用的可能性 硝酸盐类药物——临床药理学研究表明,他达拉蚌片可增强硝酸盐类药物的降压作用,因此 正在阴用任何形式有机硝酸盐或药物的患者严重极用他达拉蚌片,对于照用他达拉非片的 患者,仅在治疗危发生物含情况对考虑给予硝酸盐类药物。否则应至少在使用他达拉非片的 最后一个剂量之后的44小时再未包括与硝酸盐类药物。即使无效种形形,只有在有严密 的医疗监控和适当的血液动力学检测下才可以给予硝酸盐类药物(见【禁忌】和【用法用 编》)

的域子(加工化學 3) 量])。 与國點業務物合并给药时对血压的影响。 磁素內理學研究表明,他达拉非 (5-20mg) 可增强磷酸盐的降压作用。因此,服用任何形式 硝酸盐类药物的患者严禁服用他达拉非片(见(禁忌))。 一项研究评估了硝酸甘油和也拉非丰相互作用的假度。在服用他达拉非后的紧急情况下, 可能需要服用硝酸甘油。这是在150名男性受试者(包括患有眼尿病和成已控制的凝血压 的患者)中进行的一项双首、安慰剂对照的交叉研究,患者接受每日一次20mg剂量他达拉

非或匹配的安慰剂共7天。他达拉非最后一次给药后、在预先规定的时间点(他达拉非给药 4年80年88月97代入市地区14年88日一次有3月6日;12世元78年20時间域(地区42年4年3月 62、4、8、24、48、24、48、24和96),单次给予受试着26、4mg至于各股磷酸146(NTG, Nitroglycerin)。这项研究是为了测定在他达拉单给药后,何时才没有明显的血压相互作 用。这项研究观察到给药后的前24小时的每个时间点,他达拉非和NTG均看显著的相互作用。 用。在48小时按照大多数血流动力学指标,未观察到他达拉非和NTG之间的相互作用,但与 安慰剂相比,更多他达拉非的受试者在这一时间点,血压降低幅度较大。在48小时后,未检测到这一相互作用(见图1)。



系列基于加引引列系以及证益率中的和II的A的编制。

6 项础制,双音、交叉的临床有理学上或由于对一个的支持。

6 项础制,双音、交叉的临床有理学上或由于对一个的支持。

7 他达拉非与a-受快阻滞剂在健康男性受试者

中可能发生的特殊担任作用(见【持法并量】和【注意事项】)。其中4项研究给予每日服用a-中可能发生的特殊担任作用(见【持法并量】和【注意事项】)。其中4项研究给予每日服用a-专供包拉排布列(至少/天)的健康身性变活着并次所置的论坛技术。另两项所为给予每日重复 多为健康——进行了3项他这拉非与多为健康的临床药理学研究,多为健康是一种自1。肾上 歷史体理研究。

10 年间,10 年间,10

腺受体阻滞剂。 现多沙唑嗪研究中在2个周期中采用交叉设计,给予每日一次口服多沙唑嗪8mg的健康受试者2次口服剂量20mg的他达拉非或安慰剂(N-18名受试者)。多沙唑嗪给药至少7天后,同时给予多沙唑嗪和他达拉非或安慰剂(见表5和图2)。

表 5:多沙唑嗪研究 1:收缩压的平均最大降幅(95% CI)

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅(mmHg)	他达拉非 20 mg
仰卧位	3.6 (-1.5, 8.8)
站立位	9.8 (4.1, 15.5)
Without the control of the control o	19 19 20 22 24 18

图 2:多沙唑嗪研究 1:收缩压相对于基线的平均变化

表 6:多沙唑嗪研究 2(C部分):收缩压的平均最大降幅

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅	他达拉菲 20 mg, 上午	他达拉菲 20 mg, 晚上
(mmHg)	8点	8点
动态血压监测(ABPM, Ambulatory		
Blood Pressure Monitoring)	· '	
(d) (m) (m) (d) (m) (m) (m) (m) (m) (m) (m) (m) (m) (m	#2.500 cm (mm/m) (#12.500 cm) \$2.500 (mm/m) (mm/m) (mm/m) #2.500 (mm/m) (mm/m) #2.500 (mm/m) (mm/m) \$2.500 (mm/m) \$	一次 (00:00) mg物((一次 (00:00)

图 3:多沙唑嗪研究 2(C 部分):时间匹配的玻璃压相对于基线的平均变化 他达拉非或变短别给药后。36小时内,每15-30分钟用动态血压监测(ABPM)测定血压。 若在分析明内,记录了一个或多个收据压波数之5mmH,或收缩压相对于时间正配的基线 降低。30 mmH。该变试者为异常者。 区部分约24包变试者中,在上下的战争他达拉非或变影剂后。24小时内,16名他达拉非组变 该者为异常者。6名变形组变成者为异常者,其中,他达拉非组变更别相分别有。5名和2 34面对路上的现象压。85mmHg,而有15名和4名异常者更近为收缩压相为于基线的降低。 31 mmHg加力被阻压。85mmHg,而有15名和4名异常者更近为收缩压相为于基线的降低。

52并希至超079块组区-53mming, imp 12-64m-63并高至超079块组区位约了要85pming。 晚上8点经有层24小时内,12 何达拉菲坦图过春和76 安慰剂组受过者被划分为异常者。 其中,他达拉菲组或安慰剂组分别有10名和26异常者是因为收缩压-55mmlng,而有15名 和5名异常者是因为收缩压相对于基础的催化之0 mmlng。 在他达拉菲维和收收割剂组中,36有其他—是受试者在24小时后,被判定为异常者。 对可能与血压作用有关的严重不良事件进行了评估。在这项研究中(14-12名受试者),他达 拉非组出现两位 (包受试者)机管房间10时开始,出现症状性血压,持续大约10时,551 名受试者从给约后11小时开始,关键,并持续了2分钟,支载剂组设有出现此类不良事作。 他达拉菲维约所—40支进者在50分地保等人到间,出现严重操作(失量)。

ロベル34年8月9月,一つ文は有任夕沙塚野や人相同。出現严重事作(火帯)。 在第三項多沙陸帳研究中,健康受试者(N-45接受治疗;37完成)以双周期交叉设计,接受了 28天毎日一次銀用他达拉非5mg或受慰剂。7日后、多沙唑嗪的起怒剂量为1mg,在每个周期的最后21天内,逐步增加到4 mg/天(7天1 mg;7天2 mg;7天4 mg多沙唑嗪),结果见表 79

表 7: 多沙唑嗪研究 3: 收缩压的平均最大降幅 (95% CI)

扣除安慰剂的收缩	扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅	
第1天4 mg多沙唑嗪	仰卧位	2.4 (-0.4, 5.2)
	站立位	-0.5 (-4.0, 3.1
第7天4 mg多沙唑嗪	仰卧位	2.8 (-0.1, 5.7)
	就から	11(20.50)

地密域 28(4), 57) 在每次多沙唑嗪给药的第一天在给药前30和15分钟,处给药后1、2、3、4、5、6、7、8、10、12和
在4小时,以及在4 mg 多沙唑嗪给药的第一天工物产血压。
在多沙唑嗪1mg第一次给药店,他达加非5mg组没有异常者,安慰利有1名站立位收缩压租
对于基核的降低-30mmHg的异常者。
在多沙唑嗪1mg第一次给药店,他达加非5mg组没有异常者,安慰利有2名站立位收缩压租
对于基核的降低-30mmHg为异常者。
在多沙唑嗪4mg第一次给药店,他达加非5mg组和2名站立位收缩压租
对于基核的降低-30mmHg为异常者。多少唑嗪4mg第一次给药店,他达拉非5mg组有2名站立位收缩压租
对于基核的降低-30mmHg、30mmHg、30mmHg、6%的工作,不是有一个10mmHg、6%的工作,不是有一个10mmHg、50m 还担半的课题沒有异常者、发现例据有1名患者的立位收据此程的才是栽掉能为30mmle_1。 名患者站立位收据丘\$5mmle_所有可能与血症作用者关约不良事件。都为程度或中度。 在这项研究中,共发生两次昏厥,一名受试者在他达拉非5mg单独给药后,另一名是在他达 拉非5mg和多沙唑等4mg同时给药后。 短索罗辛——在第一项短索罗辛研究中,在2个周期中采用交叉设计,给予每日一次服用坦索

短索罗辛——任第一项图案罗季时允叶,在5个周期中采用交叉设计,每7季日一次版用坚索 罗辛(一种选择信誉上廉索出及受体阻断剂)。4mg的健康受试者单次口服剂量10,20mg的 他达拉非或皮煎剂(h=18名受试者)。短索罗辛给药至少7天后,在坦索罗辛给药后2小时,给 予他达拉非或皮煎剂。

表 8:坦索罗辛研究 1:收缩压的平均最大降幅 (95% CI)

扣除安慰剂的收缩压平均最大降幅(mmHg)	他达拉非 10 mg	他达拉非 20 mg
仰卧位	3.2 (-2.3, 8.6)	3.2 (-2.3, 8.7)
站立位	1.7 (-4.7, 8.1)	2.3 (-4.1, 8.7)

在他达拉非或受慰剂给药后1.2、3.4、5.6、7、8.10.1 2和24小时,于测定血压。他达拉非 10mg.20mg组和安慰剂组分别有2名。2名和1名异常者任一个或多个时间点。站立位废据 压相对于基线操作30 mml4的受试者)。没有受试者的站立收缩压-85 mmlfg。没有支生 可能与血压作用有关的严重不良事件,没有发生昏厥。 在第二项组织等学研究中,每日一次给于健康受过者(N-39接受治疗;35完成)以双周期交 又设计,他达拉非5mg或安慰剂,共14天。在每个周期的最后7天,增加了坦索罗辛0.4mg,每 干一次。

表 9:坦索罗辛研究 2:收缩压的平均最大降幅(95% CI)

扣除安慰剂的收缩压平均最大降帽		他达拉非 5 mg
坦索罗辛第1天	仰卧位	-0.1 (-2.2, 1.9)
但系少于第1大	站立位	0.9 (-1.4, 3.2)
坦索罗辛第7天	仰卧位	1.2 (-1.2, 3.6)
但ボジナ外/人	站立位	1.2 (-1.0, 3.5)

在坦索罗辛伯药第1天,第6天和第7天前30和15分钟,以及结药后1.23、4、5、6、7、8、10、12 和24小时,手工测定血压,没有异常者(在一个或多个时间点,放立血收缩压阻对于基线降低 30mmHg的受试者)。—名安慰剂联合坦索罗辛的受试者(第7天),以及一名他达拉非联合 坦索罗辛的受试者(第6天),站立征血压~85mmHg,没有发生可能与血压作用有关的严重

不良事作。沒有效生智贩。 不良事作。沒有效生智贩。 阿夫學嗪—在每日一次服用盐酸阿夫唑嗪(一种月上腺素和Q+在阻断剂)10mg缓释片的 健康受试者中,以及周期交叉设计,给予他达拉非20mg或安慰剂单次口服给药(N-17名完成 的受试者)。阿夫唑嗪给药至少7天后,在阿夫唑嗪给药后4小时,给予他达拉非或安慰剂。

表 10:阿夫唑嗪研究: 收缩压的平均最大降幅 (95% CI) 扣除安慰剂的收缩压平均最大降帽(mmHg) 他达拉非 20 mg

在他达拉非或安慰剂给药后1、2、3、4、6、8、10、20和24小时,手工测定血压。他达拉非20mg组有1名异常者(站立位收缩压小于85mmHg)。没有受试者在一个或多个时间点站立位收缩压较基线的降低超过30mmHg。没有发生可能与血压作用有关的严重不良事件。没有发

生音族。 <u>抗高血压药</u>——PDE5抑制剂,包括他达拉非,是轻度的系统血管扩张剂。为评估他达拉非对 特定的抗高血压药物(胺碘酮,血管紧张素II受体阻断剂,苄氟噻嗪、依那普利和美托洛尔) 的降血压作用的影响,进行了临床药理学研究。他达拉非与这些药物合用后,相对于安慰 剂,血压略有降低(见【注意事项】)

形,血止略有等性、以上活應事項力。 <u>5抗癌血压药物会并结药的对如压的影响。</u> *胺磺酮* — 一项研究评估了胺碘酮(5mg,每日一次)与他达拉非10mg的相互作用。他达拉 非对胺碘酮的血液溶度是影响,胺碘酮异他达拉非的血液浓度也无影响。在服用胺碘酮的 受试者中,因为他达拉非导致的仰卧位收缩/舒张压相对于安慰剂的平均降偏为3/2 mmHg。一项类似的研究使用他达拉非20mg,在服用胺碘酮的受试者中,他达拉非和安慰 剂没有临床的显著差异。 血管紧张素//受体阻滞剂(使用或不使用其他抗高血压药物)——这项研究评估了血管紧张

素II受体阻滞剂与他达拉非20mg的相互作用。研究中的受试者服用已上市的血管紧张素II 受体阻滞剂,单用。或作为复方产品中的成分之一,或多药抗高血压方案的一部分。给药后, 动态阻滞测定发现,他达拉拉非和安慰剂的收缩压(舒张压差异为s/4 mmHg。

影响溶積的加速水低。海槽位不影响的达处非的加速水低度、似注意争划;2。 這週積间回接的到效加压的影响。 酒精和PDE5如喇叭,包括他达拉蚌。都是轻度的系统血管扩张剂。在3项临床药理学研究中 评价了他达拉蚌与酒精的租丘仲用。其中2项研究中、给予的酒精剂量为0.7 g/kg,相当于体 重为80kg的男性饮用仓盘司80度(美制酒度)的伏特加(相当于180毫升40度的白酒),其中 项研究中他达蚌的滑量为10mg。而另一项形实为20mg。在3两项研究中,有各最者都 在开始后10分钟内,饮免全部剂量的酒精。其中一项研究均20mg。在3两项研究中,有各最者都 在开始后10分钟内,饮免全部剂量的酒精。其中一项研究均20g、企业两酒精浓度为0.08%。在 在两个地方10分钟内,饮免全部剂量的酒精集。其中和股、有更多的电影发生了临床上基轄的血 压降低,某些受试者发生了直过性头晕。在某些患者中观察制直过性低血压,退他达拉非 16時间。宋圣安山有女子,近十年天中,宋圣安书中发来到道江古佐庙山东。日记公坛中, 20mg与玫瑰所赠的酒精产用时(0.6g/kg, 相当于林康为50kg的男性饮料。鉴問80度 笑制 酒度)的伏特加(相当于120毫升相似。由着的降压作用没有免疫吃到。并未观察到直立性低血 压入给的发展之生率与酒精单用机。酒精的降压作用没有规模。

也达拉非的血浆浓度。 达拉非并不会影响酒精的血浆浓度,酒精也不会影 其他药物对他达拉非片的作用(见[用法用量]和[注意事项])。

審影响。 機勝色素P450抑制剂——他达拉非片量CVP3A4的底物,主要由CVP3A4代谢。研究表明抑制CVP3A4的活物会增加他达拉非的暴露水平。 CVP3A4的药物会增加他达拉非的暴露水平。 CVP3A4的200mg/产,能使他达拉非20 mg单次给药0AUC增加312%。 C—(Maximum observed plasma concentration)增加22%。根对于他达拉非10 mg单独给药。除时间分离,根对于他达拉非10 mg单独给药。随摩摩(200mg/天)能使他达拉非10 mg单独分格药的AUC增加107%。C—增加15%(见[用于用事])。

尽管未对特定的相互作用进行研究,其他CYP3A4抑制剂,如红霉素,伊曲康唑和葡萄柚果汁,也可能会增加他达拉非的暴露水平。

1/1. 也可能会增加他达拉非的暴露水平。

1/1/座占赖斯州》— 利比斯市(500mg或500mg,每天两次泛稳态)是CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19,和CYP2D6分抑制剂,相对于20mg他达拉非次给药,能使他达拉非20mg单次给药的AUC销加22%。C——除200mg每天两分,相对于他达拉申20mg单用,那使他达拉非20mg单次给药的AUC增加124%。C——无变化。尽管尚未对特定的租互作用进行研究,其他HV蛋白酶肺制剂也很可能会增加性达拉非的暴露水平(见(用法用量))。

4/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月11日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月21日,1/1/2006年2月,

平。
(CP9344(加利福平)

利福平(600 mg/天),是CYP3A4诱导剂,与他达拉非10mg单独给药相比、能使他达拉非的AUC降低器%。C、黑低40%。尽管未对特定的相互作用进行研究,其他CYP3A4诱导剂,如1年50年,至安美和苯巴拉及,也可能会降低地达非的暴震水平。无需调整剂量,他达拉非年利福平或其他CYP3A4诱导剂同时给药导致的暴露水平降低、会降低每日一次服用地达拉排片的对象。而对效格可能使是某知的。

依毎日一次原用地込柱半月19月7次。III1月24日に1979地区440-44741929 他达拉車計算建修物的作用 阿可匹林 一他达拉非不会增採阿可匹本引起的出血时间延长。 超胞色畫P450年地一对经细胞色素P450(CVP)同功能代谢的药物,预期他达拉非片不会对 其清除率具有临床里基性的抑制或诱导。研究表明,他达拉非不会抑制或诱导P450同功能 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 和CYP2E1。 CYP1A2 (如荼ç)—他达拉非对茶碱的药代动力学没有显著影响。他达拉非与茶碱合并给药

时,会轻微增加茶碱引起的心率加快(3次/分钟) CVP2C9 (如生法令) 一他达拉非对S-华法令或R-华法令的AUC无显著影响,对华法令引起的 凝血酶原对间的改变也无影响。

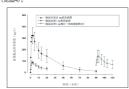
ペニルラスポリ 同野灯文 交 也 大影响。 C (アタス4 (幻察) 法壁 を成 名 役 他 汀) 一 他 达拉非 月 咪 法壁 全 或 洛 伐 他 汀 的 A U C 无 显 著 影响。 戸 <u>帰 職 日 (2 0 m g 下)</u> 一 他 达 拉 非 4 (0 m g 面 日 一 次) 联 合 给 的 10 天,在健康 受 试 者 中 对 地 高 辛 (0.2 m g/天) 的 稳 态 的 代 动 力 学 无 显 著 影响。 **[密 物 j 数**]

【药物过量】

[**5]物过量]** 在健康受试者单次剂量达 500 mg, 患者每日多次服药总剂量达 100 mg, 其不良事件与较低 剂量时类似。 若发生药物过量,应采用标准的支持治疗。 血液透析对他达拉非的消除帮助不

「吃床坊理」

移代动力字 **医外试检数** 健康受试者中,在2.5~20 mg剂量范围内,他达拉非AUC随剂量成比例地增高。每日用药一次,在5天内达到稳态血药浓度,暴露水平大约是单次用药后约1.6倍。在一项单独的健康男 性受试者研究中,测定了他达拉非20 mg单次给药,以及5 mg单次和每日一次多次给药后的 平均他达拉非本度 (见图4)。



的代谢产物浓度不会产生药理学活性。 消除——在健康受试者口服他达拉非平均清除率为2.5L/小时,平均半衰期为17.5小时。他达

<u>消除</u>——在健康受试者口服他达拉非平均海际争为4.34(から),下约于3000分别。 拉非主要以无活性的代谢产物形式排泄,主要从粪便(约61%的剂量),少部分从尿中排出(约

36%的剂量)。 老年人——健康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非清除率较低,使得AUC比19~45岁的 26年人——健康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非清除率较低,使得AUC比19~45岁的 30年3月7日 (1975年)。 至生人 一般康老年受试者(65岁或以上)口服他达拉非清除率较低,使得AUC比19-45クロ 健康受试者高25%,对(c...没有影响,无需根据年龄单独调整剂量。但应考虑到某些年龄较 大的个体对药物的又吸收较减。20(用法用量1)。 儿童 一未対18岁以下个体进行他达拉非的评价(见【用法用量1)。

通路房康基一 一在患者糖尿病的男性患者给予他达拉非10mg后,AUC比健康受试者降低约19%,Cms降低约5%。无需调整剂量。

肝樹屬 Child-PughA級或B級j的AUC与健康受试者相似。对肝损害的患者每日服用超过10mg他 达拉非的情况,目前尚无资料。关于重度肝损害(Child-Pugh分級C)患者的数据有限。(见 旧法用量和日注意事项))。

对血压的影响。 与安慰利相比、健康男性受试者服用他达拉非20mg后,仰卧位收缩压和舒张压(平均最大降幅分别为1.6/0.8mmHg)和在驻立位收缩压和舒张压(平均最大降幅分别为0.2/4.6 mmHg)均无显著差别。此外,心率也无显著变化。

对运动应激测试的影响 一项单独的临床药理学试验研究了他达拉非对心脏功能、血流动力学和运动耐量的影响。这 一项平规的临床的程子以验时允 「他还如本外心地之功能。血流如了半机运动附重时影响。 项盲态的交叉试验共有23名患有稳定担心病以及证实运动诱导心脏胜加的患者:主要%点 力心脏缺血的发生时间。总运动时间的平均集异为3秒(他达拉非中10mg减去安慰剂)没有 临床意义、进一步的统计学分析证明,对于被肿发生时间,他达拉非年分于安慰剂,需要注意 的是,在这项研究中,他达拉非组受试者在运动后舌下含服硝酸甘油,观察到临床显著性的 血压降低,符合他达拉非能加强硝酸盐类药物降压作用的性质。

rth-Munsell100-hue颜色试验,证实了单次口服剂量的磷酸二酯酶抑制剂,可 朱州rainsword-audisetruo-indexielidas, 证实,年次Link的重要物解。由哪种的形式的使拼色能力产生一立性的剂量并交换应。这一结果与抑制和视网膜的光传导有关的PDE6的作用是一致的。在一项评估他达拉非40mg 步次给药对规力影响的研究中(N=59)。杂母观察到对报功、眼压或瞳孔测定的影响。在所有 也达拉非片的临床研究中,色觉变化的报告罕见(<0.1%的患者)。

对精子特征的影响 在男性中进行了3项试验,每天服用他达拉非10mg(连续6个月)和20mg(连续6个月和连续 在男性中进行了3%以现。每天服用他还担非以时度建筑的"月月和20mg 连续的"月界和20mg 连续的"月和30mg 19个月 耐雾他拉非对精子特色的影响。在23项确究中,均未观察到对精子形态或精子活力的不良影响。在10mg他达拉非约6个月研究,以及20mg他达拉非约9个月研究中,结果表明中级排子发使用相对于变影响解停储、但变速是异开悉底聚火。而在20mg性达非给药6个月的研究中,并未观察到这一效应。此外,与安慰剂组相比,10或20mg他达拉非对

生殖激素、睪酮、促黄体激素或促卵泡激素均无不良效应。

生殖效素,專酮、保資依款素或促卵泡激素均水个良效配。 对心脏电生理的影响 在90倍年龄为18-53岁的健康男性受试者中,开展了一项随机、双盲、安慰剂和阳性药(伊布 利等静脉结药)对照的交叉研究,将价100mg他达拉非律次结药达血浆蜡浓度时刻个T间期 的影响。他达加丰相对于安慰剂的产业均仅1-ffredrica(7校及19度火况5.5毫少(双侧90% CI=1,9,5.1)。他达拉非相对于安慰剂的产均QT4-ffredrica(7校及19度火况5.5毫少(双侧90% CI=2,4.4)。接得100mg剂增加达拉非(使养量系剂量的6倍)是因为液剂量产生的需需 水平高盖了他达拉非与CYP3A4强抑制剂合并用药或在增损伤患者中观察到的暴露水平。在 这项研究中,安慰剂组相比,100 mg他达拉非使心率平均增加3.1次/分钟。 18-14品名中国试验数据

第代功力学参数	10mg 能达拉非片	20mg 性达拉非片
C _{rax} (ng/mL)	172 (23.5)	274 (23.5)
t _{ess} (h)	3.00 (1.00-4.00)	4.00 (0.50~4.00)
t ₁₂ (h)	17.9 (11.7~33.3)	18.7 (10.8~33.7)
AUC _(todas) (ng · h/mL)	3750 (28.7)	7180 (30.9)
AUC _{((u=)} (ng * h/mL)	3820 (29.2)	7370 (31.8)
CL/F (L/h)	2.61 (29.2)	2.71 (31.8)
V ₂ /F (L)	67.6 (22.4)	73.2 (20.0)

*平均值 (液图) , *几何平均值 (范围)

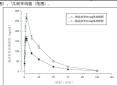


图 5:单剂量口服 10mg 和 20mg 他达拉非后, 血清他达拉非浓度-时间曲线 (平均值±SD)

対後17月 性刺激过程中、阴茎因阴茎动脉和阴茎海绵体平滑肌松弛引起阴茎血流增加而勃起。

一般毒性: 小鼠、大鼠和犬给予他达拉非可见血管炎。当游离他达拉非暴露量达人体最大推荐剂 小鼠、水鼠、公司、(2021年)及血量。203亩间以2021年等超少户种极大排除。 量(MRHD)20mg时暴露量(AUC)的2-33倍时,小鼠和大鼠脾脏、胸腺和肠肠肾肿 结可见淋巴坏死和血。当达到1-54倍时,大中弥散性动脉炎发生率升高;12个月犬 者性试验中、送达到14-18 倍时未见弥散性的脉炎,2 尺光出现了白细胞(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。

2017年任 他达拉非Ames试验、小鼠淋巴细胞正向突变试验、人淋巴细胞染色体畸变试验和大 鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性: 雄性或雌性大鼠经口给予他达拉非400mg/kg/天(以游离他达拉非暴露量计算相当 于MRHD的14或26倍),未见对生育力、生殖行为或生殖器官形态的影响。犬给予他达 拉非连续3-12个月,20%-100%的动物出现了与结婚科关的不可觉的抽细精管上皮细胞变性和萎缩。210mg/kg/天剂量组40%-75%的动物出现精子生成数量降低。弱 商他达拉非年末观察到毒性反应剂量(MOAEL)时的系统需覆量与MRHO剂量下的相 (N)。大鼠或小鼠连续 2 年给予他达拉非 400 mg/kg/天, 未见与给药相关的睾丸变化 妊娠大鼠或小鼠连续 2 年给予他达拉非 400 mg/kg/天, 未见与给药相关的睾丸变化 妊娠大鼠或小鼠在器官形成期给予他达拉非, 暴露量 (AUC) 达 MRHD 的 11 倍时, 未

妊娠大值或小盾在器官形成期除予他达拉非、暴露量(AUC)达 MRHD 的 11 僧明,未 见致畸性、胚胎毒性或脱行毒性。 一项大值围产期发育毒性试验中、当母体给予高于10倍MRHD暴露量(AUC)的他达拉 非。奶仔出生后生存率降低工程需要减平高于16倍MRHD暴露水平时,出现母体毒性, 但存活动仔生长规发育未受影响。 在一项大组团严规发育毒性试验中,他达拉非60、200431000mg/kg,剂量下可见幼仔 出生后存活率解低。母体来见毒性剂量(NOEL)为200mg/kg/天(约为MRHD暴露量 AUC的16倍分,发育者性的NOEL)为300mg/kg/天(约为MRHD暴露量 AUC的16倍分,发育者性的NOEL)为300mg/kg/天(约为MRHD暴露量 AUC的16倍分,发育者性的NOEL)为300mg/kg/天(约为MRHD暴露量AUC的10倍)。他 致热性。

数癌性: 大鼠或小鼠 2 年致癌性试验中,他达拉非给药剂量高达 400mg/kg/天,未见致癌性。 以游离他达拉非的 AUC 计算,小鼠暴露量约为人男性服用 MRHD 20 mg 时暴露量的 10倍,雄性和雌性大鼠约分别为 14 和 26 倍。

藏】常温(10~30°C)保存。 装】铝塑泡罩包装(聚三氟氯乙烯/聚氯乙烯固体药用复合硬片与药用铝箔);

【有效期】36个月 【执行标准】YBH05962024 【批准文号】国药准字H20243645 【生产企业】

传真号码:0551-65228230 网址:http://www.bcpharm.com

・ 助政編码:230088 电话号码:0551-65229998 65355222 传真号码:0551-65228230 邮政编码:230088

话:0551-65229998 65355222 网址:http://www.bcpharm.com