樂軒昂膜衣錠 5 毫克
Lonfilis F.C. Tablets 5 mg

衛部藥製字第060253號
本藥須由醫師處方使用

1適應症：
1.1治療勃起功能障礙。
Tadalafil用來治勃起功能障礙。
Tadalafil作用之產生，性刺激是必須的。
Tadalafil不應用於女性。
1.2良性攝護腺(前列腺)肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。
1.3使用限制
若Tadalafil與finasteride併用來開始良性攝護腺(前列腺)肥大症的治療，建議這樣的用法最長可達26週，因為Tadalafil加乘的效果從第4週開始逐漸降低直到第26週；Tadalafil加乘的效果在第26週之後是未知的(請見臨床試驗欄14.2)。
2用法用量
Tadalafil錠劑不可剝半，應整顆服用。
2.1勃起功能障礙 (固定每日服用)
對於曾經使用在需要時服用10毫克或20毫克Tadalafil有效，且經常服用Tadalafil (一週至少服用兩次)的病人，基於醫師專業判斷和病人意願，可考慮每天一次最低劑量的Tadalafil治療方式。
每天起始劑量為2.5毫克一天一次，並儘量在每天的同一時間服藥，與性行為之發生時間無關，可根據病人療效反應與耐受性增至5毫克一天一次。
應定期評估持續每天給與藥物治療的適當性。
2.2良性攝護腺肥大
每天起始劑量為2.5毫克一天一次，並儘量在每天的同一時間服藥，可根據病患療效反應與耐受性增至5毫克一天一次。當以Tadalafil與finasteride 併用來開始良性攝護腺肥大的治療，建議劑量為Tadalafil 5毫克一天一次，每天在大約相同的時間服藥達26週。
2.3用餐與服藥
Tadalafil的使用不需考慮進食與否。
2.4特殊族群用藥
腎功能不全
勃起功能障礙
• 肌酸酐清除率<30 mL/min 或需要血液透析者：不建議每日服用Tadalafil [見警語和注意事項(5.7)及特殊族群用藥(8.7)]。
良性攝護腺肥大及勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大
• 肌酸酐清除率為30-50 mL/min：建議起始劑量為2.5毫克，可根據病人反應增至5毫克。
• 肌酸酐清除率<30 mL/min或需要血液透析者：不建議每日服用Tadalafil [見警語和注意事項(5.7)及特殊族群用藥(8.7)]。
肝臟功能不全
• 輕度或中度肝臟功能不全(Child Pugh Class A或B)：Tadalafil每日服用的用法尚未於肝功能不全的病人做廣泛的評估，因此處方Tadalafil一天一次給這類病人時應謹慎小心。
• 嚴重肝臟功能不全(Child Pugh Class C)：不建議使用Tadalafil [見警語和注意事項(5.8)及特殊族群用藥(8.6)]。
2.5併用藥物
Nitrates
禁止同時服用任何形式之Nitrates類藥物[見禁忌症(4.1)]。
Alpha阻斷劑
勃起功能障礙-若Tadalafil與alpha阻斷劑併用在治療勃起功能障礙的病人時，病人在開始服用Tadalafil前，須使用alpha阻斷劑並確定狀況一切穩定，且Tadalafil應以最低建議劑量為起始劑量[見警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。
良性攝護腺肥大-不建議服用Tadalafil的病人併用alpha阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見警語和注意事項(5.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。
CYP3A4抑制劑
固定每日服用-對於同時服用CYP3A4抑制劑，如ketoconazole或ritonavir之病人，Tadalafil最大建議劑量為2.5毫克(見警語和注意事項(5.10)及藥物交互作用(7.2)]。
3劑型與劑量
Tadalafil為黃色圓形雙凸面錠，一面刻有"SCP"，另一面刻有"756"。

4禁忌[依文獻記載]
4.1Nitrates
Tadalafil禁用於規律或間歇服用任何形式Nitrates類藥物的病人。臨床藥理試驗顯示，Tadalafil會加強Nitrates類藥物的降壓效果[見臨床藥理學(12.2)]。
4.2過敏反應
Tadalafil禁用於已知對Tadalafil嚴重過敏之病人。曾有過敏的報告，包括Stevens-Johnson 症候群及脫落性皮膚炎[見藥物不良反應(6.2)]。
4.3心血管疾病
用於治療勃起功能障礙的藥物，包括Tadalafil，絕對不能用於不適合性行為的心臟病人。醫師應審慎評估先前患有心血管疾病的病人在從事性行為時潛在的心臟危險性。
下列心血管疾病的病人使用Tadalafil為禁忌：
-在最近90天內有心肌梗塞的病人，
-有不穩定型心絞痛或曾在性交時發生心絞痛的病人，
-在最近6個月患有依紐約心臟協會分級為第二級或以上心臟衰竭的病人，
-病人有未受控制的心律不整、低血壓(<90/50毫米汞柱)，或未受控制的高血壓，
-最近6個月有中風的病人。
4.4眼睛
因非動脈性前部缺血性視神經病變(NAION)而一眼失明之病人禁止使用Tadalafil，無論此事件是否與先前使用PDE5抑制劑有關。
4.5併用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Tadalafil。PDE5抑制劑(包含Tadalafil)可能會導致GC促進劑低血壓作用的出現。
5警語和注意事項[依文獻記載]
勃起功能障礙及良性攝護腺肥大症所伴隨的下泌尿道症狀的診斷應包含適當的醫療評估，以找出潛在病因及治療方針。處方Tadalafil之前，務必注意下列事項：
5.1 心血管方面
醫師應審慎評估病人的心血管狀況，因為性行為對心臟有某種程度的風險。若病人因潛在心血管狀況而不建議性行為，亦不應進行勃起功能障礙之治療，包括給與Tadalafil。在性行為剛開始時若有任何症狀，應停止進一步的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的病人若發生心絞痛，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phosphodies-terase type 5 (PDE 5)抑制劑)的作用較敏感。
如同其他PDE5抑制劑，Tadalafil具有輕度全身性血管擴張效果，可能會造成暫時性的血壓降低。根據臨床藥理試驗，和安慰劑組相比，Tadalafil 20毫克會造成健康受試者的仰臥血壓降低，平均最多降低1.6/0.8 mmHg [見臨床藥理學(12.2)]。雖然這個現象並不會發生在每位病人，但處方Tadalafil前，醫師仍應審慎考量病人之潛在心血管疾病是否會因為血管擴張而產生不良反應。血壓自律調節能力嚴重受損的病人可能會對血管擴張劑(包括PDE5抑制劑)的作用特別敏感。
在臨床試驗中及/或上市後有出現嚴重心血管事件，包括有心肌梗塞、突發性心臟病死亡、不穩定型心絞痛、心室心律不整、中風暫時缺血發作、胸痛、心悸和心搏過速。觀察出現這些事件的病人其大多數先前已帶有心血管疾病危險因子。然而，無法明確判定這些不良反是直接相關於上述因子、或是使用Tadalafil、性行為本身，或是以上因素及其他因素所合併造成。
5.2每日服用Tadalafil時，可能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阻斷劑的治療狀況穩定。病人單獨服用alpha阻斷劑時的血壓控制若不穩定，其同時服用PDE5抑制劑而引發症狀性低血壓的風險將會提高。
• 接受alpha阻斷劑治療穩定的病人，應以PDE5抑制劑的最低建議劑量當起始劑量。
• 對持續服用適當劑量PDE5抑制劑的病人，應以alpha阻斷劑的最低建議劑量當起始劑量；逐漸增加alpha阻斷劑的劑量，可能會造成進一步血壓降低。
• 併用PDE5抑制劑與alpha阻斷劑的安全性會受其他因素影響，包括血管內體液流失與其他降血壓藥物[見用法用量(2.6)及藥物交互作用(7.1)]。
良性攝護腺肥大
• 併用alpha阻斷劑和Tadalafil治療良性攝護腺肥大的療效尚未充分研究，由於併用此類藥物可能會造成血管擴張而導致血壓降低，因此不建議併用Tadalafil和alpha阻斷劑來治療良性攝護腺肥大[見用法用量(2.6)、藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.2)]。
• 服用alpha阻斷劑治療良性攝護腺肥大的病人，在開始每日服用Tadalafil治療良性攝護腺肥大前，需停止alpha阻斷劑的治療。
5.7 腎臟功能不全
固定每日服用
勃起功能障礙
因為Tadalafil之暴露量(AUC)增加、臨床經驗有限及本藥不易經由血液透析排除，不建議肌酸酐清除率<30 mL/min的病人每日服用一次Tadalafil [見特殊族群用藥(8.7)]。
良性攝護腺肥大與勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大
因為Tadalafil之暴露量(AUC)增加、臨床經驗有限及本藥不易經由血液透析排除，不建議肌酸酐清除率<30 mL/min的病人每日服用一次Tadalafil。肌酸酐清除率為30 ~ 50 mL/min的病人起始劑量為2.5毫克，每天一次，並可視個人反應增加劑量至5毫克，每天一次[見用法用量(2.5)、特殊族群用藥(8.7及臨床藥理學(12.3)]。
5.8肝臟功能不全
尚未充分評估輕度或中度肝臟功能不全的病人每日服用Tadalafil的情況。因此若處方Tadalafil一天一次給這類病人時應謹慎小心。由於嚴重肝臟功能不全病人的資訊不足，不建議使用Tadalafil [見特殊族群用藥(8.6)]。
5.9酒精
病人應知道酒精與Tadalafil (一種PDE5抑制劑)都是輕度的血管擴張劑。當輕度血管擴張劑併用時，可能會增加每個單一藥物的降壓效果。因此，醫師應告知病人足量的酒精(如：5單位或更多)與Tadalafil併用會增加直立性低血壓病徵與症狀的發生率，包括心跳加速、站立時血壓降低、頭暈與頭痛等[見臨床藥理學(12.2)]。
5.10併用強效 Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑
Tadalafil主要被肝臟中的CYP3A4代謝。服用強效CYP3A4抑制劑，如ritonavir、ketoconazole 及itraconazole，且當需要服用Tadalafil的病人，72小時內不可服用Tadalafil超過一次，劑量不可超過10毫克[見藥物交互作用(7.2)]。服用強效CYP3A4抑制劑且每日服用Tadalafil的病人，建議最高劑量為2.5毫克[見用法用量(2.6)]。
5.11併用其他PDE5抑制劑或併用勃起功能障礙療法
尚未有Tadalafil與其他PDE5抑制劑或勃起功能障礙療法併用的安全性和療效的研究。應該告訴病人不要併用Tadalafil和其他PDE5抑制劑。
5.12對出血之影響
體外試驗顯示Tadalafil是一種PDE5選擇性抑制劑。PDE5存在於血小板。與單獨服用阿斯匹靈相比，同時服用阿斯匹靈與Tadalafil 20毫克不會延長出血時間。Tadalafil尚未使用於有出血異常或嚴重胃潰瘍之病人。雖然Tadalafil未造成健康受試者出血時間延長，但若用於出血異常或嚴重胃潰瘍之病人時，應仔細評估其風險與效益，並謹慎用藥。
5.13關於性傳染病之建議
使用Tadalafil無法保護病人免於罹患性傳染病。建議病人採取必要的保護措施以避免性傳染病，包括人類免疫不全病毒(HIV)。
5.14開始良性攝護腺肥大治療之前，應考量其他泌尿道情形
在開始使用Tadalafil治療良性攝護腺肥大之前，應考量其他泌尿道情形可能造成相似的症狀。此外，攝護腺癌和良性攝護腺肥大可能併存。
5.15半乳糖不耐症
Tadalafil含有乳糖。病人有罕見遺傳性半乳糖不耐症，Lapp乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收異常不應使用此藥品。
6不良反應 [依文獻記載]
6.1臨床試驗經驗
臨床試驗是在不同的狀況下執行，不同藥物在臨床試驗中的藥物不良反應發生率是不可直接比較的，亦無法反應實際用藥時的情況。
全球臨床試驗中，有超過9000位男性受試者曾服用Tadalafil。每日服用Tadalafil之臨床試驗中，分別有1434、905 與115位受試者使用Tadalafil至少6個月、1年與2年。需要時服用Tadalafil之臨床試驗中，分別有1300與1000位受試者服用Tadalafil至少6個月與1年。
需要時服用Tadalafil治療勃起功能障礙
八個主要、安慰劑對照、為期12週的第三期臨床試驗中，受試者平均年齡為59歲(範圍22至88歲)，因發生藥物不良反應而停止服用Tadalafil 10或20毫克的比率為3.1%，相較於安慰劑者之比率為1.4%。
安慰劑對照，需要時服用Tadalafil之臨床試驗中的藥物不良反應如下表(見表1)。

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

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

a潮紅包括臉部潮紅及其他部位潮紅。
每日服用Tadalafil治療勃起功能障礙
三個安慰劑對照、為期12週的臨床試驗中，受試者平均年齡為58歲(範圍21到82歲)，病人因發生藥物不良反應而停止服用Tadalafil的比率為4.1%，相較於安慰劑者之比率為2.8%。
下表為12週的臨床試驗所通報的藥物不良反應(見表2)。

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

不良反應	安慰劑 (N=248)	Tadalafil 2.5 毫克 (N=196)	Tadalafil 5 毫克 (N=304)
頭痛	5%	3%	6%
消化不良	2%	4%	5%
鼻咽炎	4%	4%	3%
背痛	1%	3%	3%
上呼吸道感染	1%	3%	3%
潮紅	1%	1%	3%
肌肉痛	1%	2%	2%
咳嗽	0%	4%	2%
腹瀉	0%	1%	2%
鼻塞	0%	2%	2%
四肢疼痛	0%	1%	2%
泌尿道感染	0%	2%	0%
胃食道逆流	0%	2%	1%
腹痛	0%	2%	1%

下表是一個安慰劑對照，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，發生治療相關副作用≧2%且服藥者發生率較安慰劑組高的不良反應

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

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

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

不良反應	安慰劑 (N=576)	Tadalafil 5 毫克 (N=581)
頭痛	2.3%	4.1%
消化不良	0.2%	2.4%
背痛	1.4%	2.4%
鼻咽炎	1.6%	2.1%
腹瀉	1.0%	1.4%
四肢疼痛	0.0%	1.4%
肌肉痛	0.3%	1.2%
頭暈	0.5%	1.0%

此外，較少見的不良反應(<1%)包括胃食道逆流、上腹痛、噁心、嘔吐、關節痛與肌肉痙攣。
另一個安慰劑對照、為期12週，在日本、韓國和台灣執行的臨床試驗(試驗 L)，為良性攝護腺肥大的病人，受試者平均年紀為63.1歲(範圍44.9到86.2 歲)，病人因發生藥物不良反應而停止服用Tadalafil 5毫克的比率為4.5%，相較於服用安慰劑者之比率為0.6%。導致兩位以上服用Tadalafil病人停藥的不良反應包括肌肉痛，下表為通報的藥物不良反應(見表5)。

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

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

表1至表4列出背痛與肌肉痛的發生率。根據Tadalafil的臨床藥理試驗，背痛與肌肉痛一般發生在服藥後12至24小時，且通常於48小時內緩解。與Tadalafil相關之背痛與肌肉痛的特徵為：擴散性雙側下腰椎、臀部、大腿、胸椎與腰椎部肌肉疼痛，且肌姿時疼痛加劇。一般而言，通報的疼痛皆屬輕度或中度，且無需醫療照顧及緩解；嚴重背痛的報告較少(在所有報告中<5%)。必須醫療照顧時，給與acetaminophen或非固醇類抗發炎藥物即有效果；然而有小部份受試者需要輕度麻醉藥品，如：可待因(codeine)。整體而言，約有0.5%的需要時使用Tadalafil受試者，因背痛與肌肉痛而停藥。在為期1年的開放性延伸試驗中，背痛與肌肉痛的通報比率分別為5.5%與1.3%。診斷測試，包括發炎、肌肉受傷、腎臟損傷等檢測中，並無任何證據顯示這些病人有任何醫學上有意義的潛在病狀。每日服用Tadalafil來治療勃起功能障礙、良性攝護腺肥大及勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的發生率詳見表2, 3, 4。每日服用Tadalafil的所有適應症之臨床試驗中，背痛與肌肉痛的不良反應一般皆屬輕度或中度，其停藥的比率<1%。
所有在需要時使用Tadalafil治療勃起功能障礙的安慰劑對照試驗中，腹瀉的通報較常發生在接受Tadalafil治療之大於或等於65歲的病人(2.5%病人)[見特殊族群用藥(8.5)]。
所有臨床試驗中，使用不同劑量的Tadalafil，色彩視覺改變的報告極為少見(<0.1%病人)。
下面列出需要時服用Tadalafil及每日服用Tadalafil的對照臨床試驗中，發生率較低(<2%)的藥物不良反應。這些不良反應與Tadalafil間的因果關係尚未確定。輕微、與藥物無關及報告過於不精確以致於不具意義者，在此不列出：
全身症狀-無力感、臉部水腫、疲勞、疼痛、末梢水腫。
心血管-心絞痛、胸痛、低血壓、心肌梗塞、姿勢性低血壓、心悸、昏厥、心跳過速。
消化系統-肝功能指數異常、口乾、吞嚥困難、食道炎、胃炎、GGTP增高、糞便不成形、噁心、上腹疼痛、嘔吐、胃食道逆流、痔瘡便血、直腸出血。
骨骼肌肉-關節痛，頸部疼痛。
神經系統-頭暈、知覺遲鈍、失眠、感覺異常、嗜睡、暈眩。
腎臟與尿道-腎臟功能損傷。
呼吸系統-呼吸困難、鼻出血、咽炎。
皮膚與四肢-搔癢感、紅疹、出汗。
眼睛-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
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)。
H_2拮抗劑，如：Nizatidine-服用nizatidine會造成胃部pH值上升，但對藥物動力學無顯著影響。
Cytochrome P450抑制劑-Tadalafil是CYP3A4的受質，主要由CYP3A4進行代謝。研究顯示抑制CYP3A4的藥物會增加Tadalafil的暴露量。
CYP3A4，如：Ketoconazole -Ketoconazole (每日400毫克)為一選擇性且強效的CYP3A4抑制劑，會增加單一劑量給與Tadalafil 20毫克的暴露量(AUC) 達312%，以及C_{max}增加達 22% (與僅服用Tadalafil 20毫克者相比)。Ketoconazole (每日200毫克)可增加單一劑量給與Tadalafil 10毫克的暴露量(AUC)達107%，以及C_{max}增加達15% (與僅服用Tadalafil 10毫克者相比)[見用法用量(2.6)]。
雖然沒有針對其他的CYP3A4 抑制劑(如erythromycin、itraconazole及葡萄柚果汁)進行研究，這些藥物亦可能增加Tadalafil的暴露量。
HIV蛋白酶抑制劑-Ritonavir (500或600毫克每日2次，血中濃度達穩定狀態時)為CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 與CYP2D6的抑制劑，可增加單一劑量給與Tadalafil 20毫克的暴露量(AUC) 32%，並降低C_{max} 30% (與僅服用Tadalafil 20毫克者相比)。Ritonavir (200毫克每日2次)會增加單一劑量給與Tadalafil 20毫克的暴露量(AUC)達124%，但不影響其C_{max} (與僅服用Tadalafil 20毫克者相比)。雖然尚未研究特定的交互作用，其他的HIV蛋白酶抑制劑亦可能增加Tadalafil的暴露量[見用法用量(2.6)]。
Cytochrome P450誘導劑-研究顯示能誘發CYP3A4作用之藥物會降低Tadalafil的暴露量。
CYP3A4，如：Rifampin- Rifampin (每日600毫克)是一種CYP3A4誘導劑，可降低單一劑量給與Tadalafil 10毫克的暴露量(AUC) 88%，以及降低46%的C_{max} (與僅服用Tadalafil 10毫克者相比)。雖然尚未研究特定的藥物交互作用，其他的CYP3A4誘導劑，如carbamazepine、phenytoin與phenobarbital亦可能降低Tadalafil的暴露量。無須調整原劑量。併用rifampin或其他CYP3A4誘導劑會降低Tadalafil的暴露量，每日服用Tadalafil的療效會降低是可預期的，但降低療效的程度仍未知。
7.3 Tadalafil對其他藥物的影響
Aspirin-Tadalafil不會延長Aspirin引起的出血時間。
Cytochrome P450作用劑-Tadalafil應該不會對經由cytochrome P450 (CYP)代謝之藥物的清除率，造成臨床上有意義的抑制或誘導作用。研究已確認Tadalafil不會抑制或誘導CYP450酵素，包括CYP1A2、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和CYP2E1。
CYP1A2 (如：Theophylline)-Tadalafil對theophylline之藥物動力學沒有顯著的影響。當使用theophylline之受試者同時服Tadalafil時，曾觀察到小幅增加(每分鐘3下)心跳速率。
CYP2C9 (如：Warfarin)-Tadalafil對S-warfarin或R-warfarin的暴露量(AUC)沒有顯著的影響；Tadalafil亦不影響由warfarin所引起的prothrombin時間變化。
CYP3A4 (如：Midazolam或Lovastatin)-Tadalafil對midazolam或lovastatin之暴露量(AUC)沒有顯著的影響。
P-glycoprotein (如：Digoxin)-連續10天同時給與Tadalafil (40毫克每日一次)與digoxin (每日0.25毫克)，對健康受試者digoxin的穩定狀態藥物動力學沒有顯著影響。
8 特殊族群用藥 [依文獻記載]
8.1 懷孕
風險摘要
Tadalafil不適用於女性。沒有懷孕女性使用Tadalafil之資料以告知任何不良發育結果的藥物相關風險。動物生殖試驗中，在器官形成時期給予懷孕大鼠或小鼠口服Tadalafil，暴露於高達人體最大建議劑量(MRHD) 20 mg/天的11倍時，並未觀察到不良的發育影響(請見資料)。
資料
動物試驗資料
於器官形成期給與懷孕大鼠或小鼠口服11倍人類建議最高劑量(MRHD，每日20毫克)的動物生殖毒性試驗中，沒有觀察到致畸胎性、胚胎毒性或胎兒毒性的證據。在一項大鼠的胎兒產前/產後發展研究中發現，若懷孕期間給與超過10倍MRHD的Tadalafil (以AUC為基準)，則新生鼠存活率會降低。當給與超過16倍MRHD的Tadalafil (以AUC為基準)，會造成母鼠產生毒性。存活的子代其發育及生殖能力正常。
在其他的大鼠胎兒出生前和出生後發展研究中，給與60、200與1000毫克/公斤的劑量，發現幼鼠出生後存活率下降。對於母體毒性及發育毒性其未觀察到反應劑量(no observed effect level, NOEL)分別為200毫克/公斤/天及30毫克/公斤/天。這些劑量的AUC分別約為人類MRHD (20毫克)暴露劑量(AUC)的16與10倍。
在大鼠中，Tadalafil與/或其代謝物可穿過胎盤，使胎兒暴露於其中。
8.2 哺乳
風險摘要
Tadalafil不適用於女性。
目前沒有關於Tadalafil和/或其代謝物進入人類乳汁、其對哺乳嬰兒之影響、或對乳汁分泌影響之資訊。Tadalafil與其代謝物在泌乳大鼠乳汁內，濃度約為血液中的2.4倍。
8.3具有生育能力的男性與女性
不孕
根據3項成人男性試驗的資料，在為期6個月、使用10 mg Tadalafil的試驗以及為期9個月、使用20 mg Tadalafil的試驗中，Tadalafil會降低精子濃度。在為期6個月、使用20 mg Tadalafil的試驗中，沒有發現此現象。使用Tadalafil 10 mg或

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
服用 Doxazosin 4 毫克的第 1 天	臥姿	2.4 (-0.4, 5.2)
	站立	-0.5 (-4.0, 3.1)
服用 Doxazosin 4 毫克的第 7 天	臥姿	2.8 (-0.1, 5.7)
	站立	1.1 (-2.9, 5.0)

於下列時間點手動測量血壓：服藥前測兩次(-30與-15分鐘)，服用doxazosin (1毫克、2毫克、4毫克)後第1、2、3、4、5、6、7、8、10、12與24小時，及服用4毫克者的第7天。
服用第一劑doxazosin 1毫克後，Tadalafil 5毫克組沒有outlier，安慰劑組有1個outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg。
服用第一劑doxazosin 2毫克後，Tadalafil 5毫克組有2個outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg；安慰劑組沒有outlier。
服用第一劑doxazosin 4毫克後，Tadalafil 5毫克組沒有outlier，安慰劑組有2個outlier，其站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg。
服用第一劑doxazosin 4毫克後，Tadalafil 5毫克組有1個outlier，安慰劑組有3個outlier，其站立收縮壓<85 mmHg。於服用doxazosin 4毫克後第七天，Tadalafil 5毫克組沒有outlier，安慰劑組有1例站立收縮壓與基準點相比降低>30 mmHg，另外有1例其站立收縮壓<85 mmHg。所有可能與血壓有關的藥物不良反應皆會輕度或中度。本試驗中有2個量厥案例，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 毫克的第 1 天	臥姿	-0.1 (-2.2, 1.9)
	站立	0.9 (-1.4, 3.2)
服用 Tamsulosin 0.4 毫克的第 7 天	臥姿	1.2 (-1.2, 3.6)
	站立	1.2 (-1.0, 3.5)

於下列時間點手動量測血壓：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。
<u>與降血壓藥物併用時對血壓的影響</u>
Amlodipine -有一個評估amlodipine (每天5毫克)與Tadalafil 10毫克交互作用的試驗。Tadalafil與amlodipine不會影響彼此的血中濃度。與安慰劑組相比，併用amlodipine與Tadalafil 10毫克的受試者，其臥姿收縮壓/舒張壓的平均降低量為3/2 mmHg。另一個相似的試驗結果顯示，併用amlodipine與Tadalafil 20毫克的受試者，與安慰劑組相比，沒有臨床上顯著的差異。
血管收縮素II (Angiotensin II)受體阻斷劑(無論有無併用其他降血壓藥物)-有一個評估血管收縮素II受體阻斷劑與Tadalafil 20毫克交互作用的試驗。試驗受試者正在服用任何市售之血管收縮素II受體阻斷劑，可以為單方、為複方中的其中一個成分或為多種抗高血壓療程的一部份。服藥後，由動態血壓檢結果顯示Tadalafil組之收縮壓/舒張壓與安慰劑組的差值為8/4 mmHg。
Bendrofluazide-有一個評估每日服用bendrofluazide 2.5毫克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/舒張壓之平均降低量6/4 mmHg，相較於安慰劑。
Enalapril-有一個評估每日服用enalapril 10至20 毫克與Tadalafil 10毫克交互作用的試驗。服用enalapril的受試者於服用Tadalafil 10毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓之平均降低量為4/1 mmHg，相較於安慰劑。
Metoprolol -有一個評估每日服用metoprolol 25至200毫克緩釋錠與Tadalafil 10毫克交互作用的試驗。服用metoprolol的受試者於服用Tadalafil 10毫克後，其臥姿收縮壓/舒張壓之平均降低量為5/3 mmHg，相較於安慰劑。
<u>與酒精併用時對血壓的影響</u>
酒精與PDE5抑制劑，包括Tadalafil，皆屬於輕度全身性血管擴張劑。有三個臨床藥理試驗，針對Tadalafil與酒精可能的交互作用進行研究。其中兩個試驗的酒精劑量為0.7公克/公斤，相當於大約6盎司80度伏特加於80公斤成年男性身上，其中一個試驗Tadalafil的劑量為10毫克，另一個試驗為20毫克。試驗開始的10分鐘內，受試者喝完所有劑量的酒精。其中一個試驗，受試者的血中酒精濃度為0.08%。這兩個試驗中，與單獨使用酒精相比，併用酒精與Tadalafil組有較多病人有臨床上顯著的血壓下降。某些受試者有姿勢性頭暈及姿勢性低血壓。當併用Tadalafil 20毫克及較少量的酒精(0.6公克/公斤，相當於大約4盎司80度伏特加，於10分鐘內喝完)，沒有發生姿勢性低血壓，頭暈則與單獨飲酒的頻率一般，且酒精的降血壓效果並未被增加。
Tadalafil與酒精不會影響彼此在血液中的濃度。
<u>對於運動壓力測試之影響</u>
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。
<u>對視力之影響</u>
使用Farmsworth-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(pupilometry)的影響。在所有Tadalafil的臨床試驗中，罕有彩色視覺改變的報告(<0.1%)。
<u>對精子特徵的影響</u>
有三個評估男性每天服用Tadalafil 10毫克(一個費時6個月的試驗)及20毫克(一個費時6個月的試驗與一個費時9個月的試驗)對精子特徵可能的影響。三個試驗皆未發現對精子型態或活動力的不良反應。在服用Tadalafil 10毫克(6個月)及20毫克(9個月)的試驗中發現，平均精子濃度相對於安慰劑組有降低的現象，雖然這些差異沒有臨床上的意義。在服用Tadalafil 20毫克(6個月)的試驗中，沒有發現此現象。相對於安慰劑，Tadalafil 10毫克或20毫克，對下列激素之平均濃度沒有不好的影響：生殖激素(reproductive hormones)、睪固酮(testosterone)、促黃體荷激素(luteinizing hormone)或促濾泡成熟激素(follicle stimulating hormone)。
<u>對心臟電生理學的影響</u>
有一個隨機、雙盲、安慰劑對照、活性藥物(靜脈注射ibutilide)與安慰劑交叉比對的試驗，評估單劑給與Tadalafil 100毫克於Tadalafil血中濃度最高時對QT波的影響，共有90位健康男性受試者，年齡介於18至53歲之間。與安慰劑組相比，Tadalafil組的QTc (Fridericia QT校正)平均變化為3.5毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.9, 5.1)。與安慰劑相比，Tadalafil組對QTc (個體QT校正)平均變化2.8毫秒(雙尾，90%信賴區間=1.2, 4.4)。選擇Tadalafil 100毫克(最高建議量的5倍)是因為此劑量造成的暴露量可涵蓋先前併用強效CYP3A4抑制劑或腎臟功能不全病人。在本試驗中，與安慰劑組相比，Tadalafil 100毫克造成的心跳速率增加平均為每分鐘3.1下。
12.3 藥物動力學
當健康受試者服用之劑量範圍為2.5至20毫克時，Tadalafil之暴露量(AUC)和劑量呈線性。每天給藥，在5天內血漿度可達穩定狀態，此時之暴露量約為單一劑量給藥物後的1.6倍。圖4為單次口服20毫克、單次口服5毫克、與連續每天給與5毫克健康男性的平均Tadalafil濃度(見圖4)。

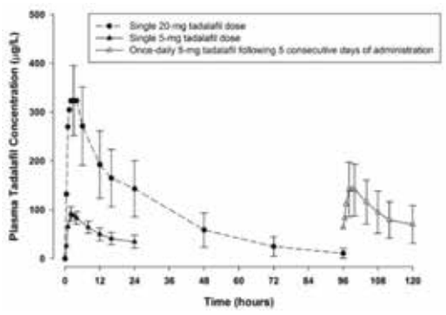

圖4：單次口服20毫克、單次口服5毫克、與連續每天給與5毫克的血中Tadalafil濃度(以平均值±SD表示)

<u>吸收</u>-單次口服給藥後，最大血漿濃度(C_{max})之時間在給藥後30分鐘至6小時間(中位數為2小時)。尚未確定Tadalafil口服後的絕對生體可用率。
Tadalafil的吸收速率和程度不受食物影響，因此，Tadalafil可與食物或不與食物併用。
<u>分佈</u>-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%。
<u>代謝</u>-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methylcatechol-glucuronide，methylcatechol的濃度小於葡萄糖醛酸結合物的10%。體外研究顯示，上述濃度之代謝物在藥理上不具活性。
<u>排泄</u>-在健康受試者中，Tadalafil的平均口服清除率為2.5公升/小時，且平均半衰期為17.5小時。Tadalafil主要以代謝物排泄，大部份在糞便中(約劑量的61%)，少部分於尿液中(約劑量的36%)。
<u>老年人</u>-與19-45歲的健康受試者比較，健康老年受試者(65歲以上)的Tadalafil口服清除率較低，導致其暴露量(AUC)高出25%，但C_{max}不變。不需根據年齡調整劑量。然而，仍應考量部分年長病人對於用藥的高敏感性[見殊族群用藥(8.5)]。
<u>糖尿病人者用藥</u>-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。
<u>良性攝護腺肥大病人用藥</u>-良性攝護腺肥大病人單次或多次服用Tadalafil 20 毫克後，於老年受試者(70到85歲)或年輕受試者(小於等於60歲)的暴露量(AUC)與C_{max}沒有統計上明顯的差異。不須調整劑量。
13 非臨床毒理學 [依文獻記載]
13.1 致癌性、突變性、生殖傷害
<u>致癌性</u>-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。
<u>突變性</u>-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。
<u>生殖傷害</u>-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。
13.2 動物毒理及/或藥理
動物實驗顯示Tadalafil會造成小鼠、大鼠與狗血管發炎。小鼠與大鼠，當未結合藥物之暴露量約為人類服用MRHD (20毫克)時暴露量(AUC)的2至33 倍時，曾觀察到脾臟、胸腺、腸繫膜淋巴結等部位出血與淋巴壞死。狗的未結合藥物暴露量若高出人類服用MRHD (20毫克)時的暴露量(AUC) 1至54倍時，在1個月與6個月的試驗中，觀察到彌漫性動脈炎(disseminated arteritis)的發生率提高。另一個12個月的實驗中，當未結合藥物的暴露量高出人類服用MRHD (20毫克)時的暴露量(AUC) 14至18倍時，沒有發生瀰漫性動脈炎，但有2隻狗出現明顯的白血球細胞(嗜中性球)數量減少及中度的血小板減少，並伴隨有發炎的徵象。這些血球細胞之異常皆可逆，並於停藥後兩週內恢復正常。
14 臨床試驗 [依文獻記載]
14.1 每日服用Tadalafil治療勃起功能障礙
每日服用Tadalafil治療勃起功能障礙的療效與安全性，在二個12週與一個24週的試驗中進行評估，共收納853位病人。結果顯示每日服用Tadalafil能有效改善勃起功能障礙病人的勃起功能。
二個隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照及平行分組的試驗，評估Tadalafil對一般勃起功能障礙病人之主要療效與安全性，試驗時間分別為12與24週。一個試驗在美國國內執行，另一個則在美國國外的醫學中心執行。另外有一個試驗評估其對併有糖尿病的勃起功能障礙病人之療效與安全性。Tadalafil的劑量為2.5至10毫克，每日服用1次。且不限制酒精與食物的攝取。進行性行為的時間不須因服藥時間而受限。
<u>一般勃起功能障礙病人的試驗結果</u>-有287位病人參與美國國內之主要療效與安全性試驗，平均年齡為59歲(範圍25至82歲)。有86%白人、6%黑人、6%拉丁美洲裔及2%為其他人種；包含不同嚴重度、病因(器質性、心因性或混合性)及併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病的勃起功能障礙病人。多數(>96%)病人罹患勃起功能障礙的時間至少一年。
有268位病人參與美國國外之主要療效與安全性試驗，平均年齡為56歲(範圍21至78歲)。有86%白人、3%黑人、0.4%拉丁美洲裔及10%為其他人種；包含不同嚴重度、病因(器質性、心因性或混合性)及併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病的勃起功能障礙病人。93%的病人罹患勃起功能障礙的時間至少一年。
這些試驗主要療效評估為IIEF (International Index of Erectile Function, 國際勃起功能指標量表)問卷之EF (Erectile Function, 勃起功能)、SEP (Sexual Encounter Profile, 性接觸評估問卷)日誌的SEP2與SEP 3 (見表12)，不考慮服藥時間與性行為時間，發現Tadalafil對這些病人於臨床上或統計上皆有意義的改善勃起功能障礙。依指示服藥，Tadalafil能有效改善勃起功能。
在六個月的雙盲試驗中，Tadalafil的療效不會隨時間而降低。

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

	H[a] 試驗				I[b] 試驗			
	安慰劑	Tadalafil 2.5 毫克	Tadalafil 5 毫克		安慰劑	Tadalafil 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

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

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)	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Tadalafil的平均IPSS分數變化

LVHB (第三期臨床試驗)		
安慰劑	LS Mean (SE)	N=154 -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 0.2 mg	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

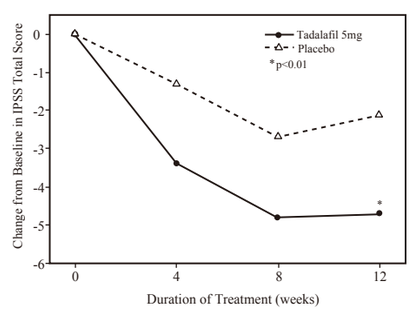

圖5：試驗J良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

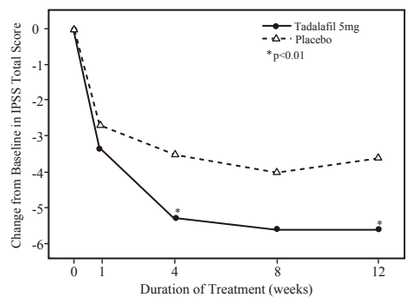

圖6：試驗K良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

試驗J，最大尿流速(maximum urinary flow rate, 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：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。
<u>良性攝護腺肥大的病人以Tadalafil和finasteride開始治療之療效結果</u>
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<0.001)，在26週內持續降低(Tadalafil -5.5, placebo -4.5; p=0.022)。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)						
基準值	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

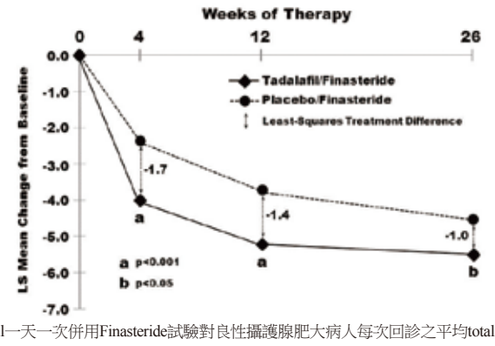

圖7: Tadalafil一天一次併用Finasteride試驗對良性攝護腺肥大病人每次回診之平均total IPSS分數變化

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<0.001)、第12週(Tadalafil/finasteride 4.7, placebo/finasteride 0.6; p<0.001)及第26週(Tadalafil/finasteride 4.7, placebo/finasteride 0.0;p<0.001)均觀察到統計上明顯的改善。
14.3每日服用Tadalafil 5毫克治療勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大
每日服用Tadalafil能有效治療勃起功能障礙和良性攝護腺肥大的病徵和症狀的療效與安全性在一個安慰劑對照、多國、雙盲、平行分組試驗中被評估，共有606位病人隨機分配至每日服用Tadalafil 2.5、5毫克或安慰劑的組別。病人的勃起功能障礙為輕度至重度，而良性攝護腺肥大為中度至重度。所有受試者的平均年齡為63歲(範圍45到83歲)，有93%為白人、4%為黑人、3%為其他人種；其中有16%為拉丁美洲裔；病人併有多種疾病，包括糖尿病、高血壓及其他心血管疾病。
這個試驗以IPSS和IIEF的EF項目作為共同主要療效指標。試驗中的關鍵次要療效指標之一為SEP 3。進行性行為的時間不須因服藥時間而受限。
每日服用Tadalafil 5毫克或安慰劑對勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大的病人(N=408)療效結果如表17, 18及圖8。
每日服用Tadalafil 5毫克於統計上能有意義的改善IPSS總分及IIEF問卷EF分數。每日服用Tadalafil 5毫克也能顯著改善SEP3。每日服用Tadalafil 2.5毫克未顯示統計上有意義的改善IPSS總分。

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

	安慰劑	Tadalafil 2.5 毫克	Tadalafil 5 毫克
國際攝護腺症狀總分(IPSS)			
	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SEP3之變化

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

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

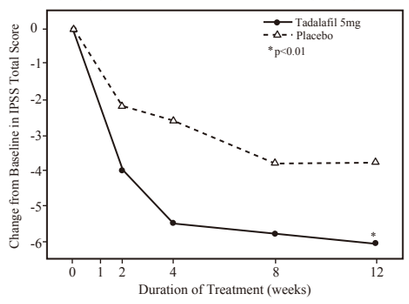

圖8：L試驗中勃起功能障礙併有良性攝護腺肥大病人每次回診的平均IPSS分數變化

在這個試驗中，最大尿流速是評估每日服用Tadalafil 5毫克的安全指標。治療組和對照組的平均最大尿流速均比基準值高(Tadalafil 5