

therefore contraindicated:

- patients with myocardial infarction within the last 90 days.
 - patients with unstable angina or angina occurring during sexual intercourse.
 - patients with New York Heart Association Class 2 or greater heart failure in the last 6 months.
 - patients with uncontrolled arrhythmias, hypotension (< 90/50mmHg), or uncontrolled hypertension.
 - patients with a stroke within the last 6 months.
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

- A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered. Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity. Tadalafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see pharmacokinetic properties), and as such potentiates the hypotensive effect of nitrates (see contraindications). Serious cardiovascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, unstable angina pectoris, ventricular arrhythmia, stroke, transient ischaemic attacks, chest pain, palpitations and tachycardia, have been reported either post marketing and/or in clinical trials. Most of the patients in whom these events have been reported had pre-existing cardiovascular risk factors. However, it is not possible to definitively determine whether these events are related directly to these risk factors, to tadalafil, to sexual activity, or to a combination of these or other factors.

Since there are no clinical data on the safety of tadalafil in these patients, if Tadalafil is prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician.

- Patients with severe renal impairment (creatinine clearance \leq 30 mL/min)
 - Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C)
- 10 mg is maximum dose for patients with mild renal impairment (creatinine clearance 51 to 90 mL/min) and moderate (creatinine clearance 31 to 50 mL/min) renal impairment and in subjects with end-stage renal disease on dialysis in clinical trials.

Painful erections have not reported in clinical trials with the intake of tadalafil, however Painful erections have been reported with the intake of other PDE5 inhibitors. Patients who experience erections lasting 4 hours or more should be instructed to seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency may result.

Tadalafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis, or Peyronie's disease) or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma, or leukaemia).

The evaluation of erectile dysfunction should include a determination of potential underlying causes and the identification of appropriate treatment following an appropriate medical assessment.

It is not known if tadalafil is effective in patients who have undergone pelvic surgery or radical non-nerve-sparing prostatectomy.

Tadalafil contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

The safety and efficacy of combinations of tadalafil and other treatments for erectile dysfunction have not been studied. The patients should be informed not to take Tadalafil in such combinations.

In dogs given tadalafil daily for 6 to 12 months at doses of 25 mg/kg/day (resulting in at least a 3-fold greater exposure [range 3.7-18.6] than seen in humans given a single 20 mg dose) and above, there was regression of the seminiferous tubular epithelium that resulted in a decrease in spermatogenesis in some dogs. Two clinical studies were conducted in patient for 6 months, have other reported (see Pharmacodynamic properties).

USE FOR PREGNANCY AND LACTATION:

Tadalafil must not be used in women. There are no available data about the pregnancy in clinical studies. Rat studies do not indicate malformations or foetal/neonatal toxicity, when use up to 1000 mg/kg/day.

EFFECT ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES.

Tadalafil has negligible influence on the ability to drive or use machines. Although the frequency of reports of dizziness in placebo and tadalafil arms in clinical trials was similar, patients should be aware of how they react to Tadalafil, before driving or using machines.

DRUG INTERACTIONS:

Interaction studies were conducted with 10 mg and/or 20 mg tadalafil, as indicated below. With regard to these interaction studies where only the 10 mg tadalafil dose was used, clinically relevant interactions at higher doses cannot be completely ruled out

Effects of other substances on tadalafil

Tadalafil is principally metabolised by CYP3A4. A selective inhibitor of CYP3A4, ketoconazole increased tadalafil (10 mg) exposure (AUC) up to 107% relative to the AUC for tadalafil alone. Although specific interactions have not been studied, other protease inhibitors, such as ritonavir or saquinavir, and other CYP3A4 inhibitors, such as erythromycin, clarithromycin, itraconazole, and grapefruit juice, should be co-administered with caution, as they would be expected to increase plasma concentrations of tadalafil. Consequently, the incidence of the adverse reactions might be increased.

The role of transporters (for example, p-glycoprotein) in the disposition of tadalafil is not known. Therefore, there is the potential of drug interactions mediated by inhibition of transporters.

A CYP3A4 inducer, rifampicin reduced tadalafil AUC by 88%, relative to the AUC values for tadalafil alone (10 mg). Other inducers of CYP3A4, such as phenobarbital, phenytoin, and carbamazepine, may also decrease plasma concentrations of tadalafil.

Effects of tadalafil on other medicinal products

In clinical studies, tadalafil (10 mg) was shown to augment the hypotensive effects of nitrates. Therefore, administration of Tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated

Tadalafil is not expected to cause clinically significant inhibition or induction of the clearance of medicinal products metabolised by CYP450 isoforms. Studies have confirmed that tadalafil does not inhibit or induce CYP450 isoforms, including CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 and CYP2C19.

Tadalafil (10 mg) had no clinically significant effect on exposure (AUC) to S-warfarin or R-warfarin (CYP2C9 substrate), nor did tadalafil affect changes in prothrombin time induced by warfarin.

Tadalafil (10 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid.

In clinical pharmacology studies, the potential for tadalafil to augment the hypotensive effects of antihypertensive medicinal products was examined. Major classes of antihypertensive medicinal products were studied, including calcium-channel blockers (amlodipine), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (enalapril), beta-adrenergic receptor blockers (metoprolol), thiazide diuretics (bendrofluzide), and angiotensin II receptor blockers (various types and doses, alone or in

advice should be given to patients regarding a possible decrease in blood pressure when they are treated with antihypertensive medicinal products. Administration of Tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated

In a study to assess the effects of tadalafil on vision, no impairment of colour discrimination (blue/green) was detected using the Farnsworth-Munsell 100-hue test. This finding is consistent with the low affinity of tadalafil for PDE6 compared to PDE5. Across all clinical studies, reports of changes in colour vision were rare (< 0.1%)

Two studies were conducted in men to assess the potential effect on spermatogenesis of tadalafil 10 mg (one 6-month study) and 20 mg (one 6-month study) administered daily. In two of these studies decreases were observed in sperm count and concentration related to tadalafil treatment of unlikely clinical relevance. Unless, these effects were not associated with changes in other parameters such as sperm count, motility, morphology. However, in tadalafil 10 mg - 6 month studies decreases were average sperm concentration as compared with placebo. This effect was not seen in the study of 20 mg tadalafil taken for 6 months. In addition there was no adverse effect on mean concentrations of reproductive hormones, testosterone, luteinizing hormone or follicle stimulating hormone with either 10 or 20 mg of tadalafil compared to placebo

Tadalafil at doses of 2 to 100mg has been evaluated in 16 clinical studies involving 3250 patients, including patients with erectile dysfunction of various severities (mild, moderate, severe), etiologies, ages (range 21-85 years), and ethnicities. Most patients reported erectile dysfunction of at least 1 year in duration. In the primary efficacy studies of general populations, 81% of patients reported that CIALIS improved their erections as compared to 35% with placebo. Also, patients with erectile dysfunction in all severity categories reported improved erections whilst taking CIALIS (86%, 83%, and 72% for mild, moderate, and severe, respectively, as compared to 45%, 42%, and 19% with placebo). In the primary efficacy studies, 75% of intercourse attempts were successful in CIALIS-treated patients as compared to 32% with placebo.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

Absorption

Tadalafil is readily absorbed after oral administration and the mean maximum observed plasma concentration (C_{max}) is achieved at a median time of 2 hours after dosing. Absolute bioavailability of tadalafil following oral dosing has not been determined.

The rate and extent of absorption of tadalafil are not influenced by food, thus tadalafil may be taken with or without food. The time of dosing (morning versus evening) had no clinically relevant effects on the rate and extent of absorption.

Distribution

The mean volume of distribution is approximately 63l, indicating that tadalafil is distributed into tissues. At therapeutic concentrations, 94% of tadalafil in plasma is bound to proteins. Protein binding is not affected by impaired renal function. Less than 0.0005% of the administered dose appeared in the semen of healthy subjects.

Biotransformation

Tadalafil is predominantly metabolised by the cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoform. The major circulating metabolite is the methylcatechol glucuronide. This metabolite is at least 13,000-fold less potent than tadalafil for PDE5. Consequently, it is not expected to be clinically active at observed metabolite concentrations

Elimination

The mean oral clearance for tadalafil is 2.5 l/h and the mean half-life is 17.5 hours in healthy subjects.

Tadalafil is excreted predominantly as inactive metabolites, mainly in the faeces (approximately 61% of the dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 36% of the dose).

Linearity/Non-Linearity

Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects are linear with respect to time and dose. Over a dose range of 2.5 to 20 mg, exposure (AUC) increases proportionally with dose. Steady-state plasma concentrations are attained within 5 days of once daily dosing.

Pharmacokinetics determined with a population approach in patients with erectile dysfunction are similar to pharmacokinetics in subjects without erectile dysfunction.

Special Populations

Elderly

Healthy elderly subjects (65 years or over) had a lower oral clearance of tadalafil, resulting in 25% higher exposure (AUC) relative to healthy subjects aged 19 to 45 years. This effect of age is not clinically significant and does not warrant a dose adjustment.

Renal insufficiency

In clinical pharmacology studies using single dose tadalafil 10mg, in subjects with mild (creatinine clearance 51 to 80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 31 to 50 mL/min) renal impairment, tadalafil exposure (AUC) approximately was higher that observed in healthy subjects. In clinical pharmacology studies other, Tadalafil exposure (AUC) in subjects with end-stage renal disease on dialysis is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg is administered. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with renal impairment.

Hepatic insufficiency

Tadalafil exposure (AUC) in subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B) is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg is administered. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with hepatic impairment.

Patients with diabetes

Tadalafil exposure (AUC) in patients with diabetes was approximately 19% lower than the AUC value for healthy subjects. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with diabetes

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

There was no evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or foetotoxicity in rats or mice that received up to 1000 mg/kg/day tadalafil. In a rat prenatal and postnatal development study, the no observed effect dose was 30 mg/kg/day. In the pregnant rat the AUC for calculated free drug at this dose was approximately 18-times the human AUC at a 20 mg dose.

There was no impairment of fertility in male and female rats. In dogs given tadalafil daily for 6 to 12 months at doses of 25 mg/kg/day (resulting in at least a 3-fold greater exposure [range 3.7-18.6] than seen in humans given a single 20 mg dose) and above, there was regression of the seminiferous tubular epithelium that resulted in a decrease in spermatogenesis in some dogs (see Pharmacodynamic properties)

PACKING: 1 Blister x 2 tablets, 2 blisters x 2 tablets; 1 Blister x 4 tablets; 2 blisters x 2 tablets.

STORAGE: Store in a dry place. Keep under 30°C. Avoid light

SHELF LIFE: 36 months from Mfg. Date

STANDARD QUALITY: In-house

Manufactured by
ÉLOGE® FRANCE VIETNAM
PHARMACEUTICAL JOINT - STOCK COMPANY
Que Vo Industrial zone, Phuong Lieu
commune, Que Vo district, Bac Ninh province
Tel: +84 222 3517 888 / Fax: +84 222 3517 789



- Bệnh nhân bị tai biến mạch não trong vòng mới 6 tháng.
Không được sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân quá mất cảm với tadalafil hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Cần phải thăm hỏi và khám lâm sàng để chẩn đoán rối loạn cương dương cũng như xác định các bệnh tiềm ẩn kèm theo, trước khi tiến hành kê toa sử dụng các loại dược phẩm.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị nào đối với rối loạn cương dương, thầy thuốc cần lưu ý đến tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì có một mức độ về nguy cơ tim mạch đi kèm với hoạt động tình dục.

Tadalafil có đặc tính giãn mạch, kết quả là huyết áp sẽ giảm nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua (xem mục Dược động học) như vậy sẽ làm tăng thêm thêm tác động hạ huyết áp của các loại nitrat. (xem mục Chống chỉ định).

Tác động trầm trọng về tim mạch, bao gồm nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, tai biến mạch não, cơn thiếu máu tim thoáng qua, đã xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng của tadalafil.

Hơn nữa, cao huyết áp và hạ huyết áp, (bao gồm hạ huyết áp tư thế) cũng xảy ra nhưng không thường xuyên trong các thử nghiệm lâm sàng. Đa số các bệnh nhân này đã có sẵn yếu tố nguy cơ về tim mạch. Tuy nhiên cũng khó xác định một cách chính xác có phải những tác động này liên quan trực tiếp đến yếu tố nguy cơ hay không.

Hiện nay chưa có nhiều dữ liệu về tính an toàn của tadalafil trong những bệnh nhân sau đây; nếu có chỉ định kê toa cho bệnh nhân, thầy thuốc cần phải cân nhắc kỹ trên từng trường hợp giữa lợi ích và nguy cơ:

- Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin \leq 30 ml/phút).
- Bệnh nhân bị suy gan nặng (Nhóm C Child-Pugh).

Liều tadalafil 10mg là liều cao nhất dùng trong các thử nghiệm cho những bệnh nhân có mức độ suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin = 51 đến 80 ml/phút) và trung bình (độ thanh thải creatinin = 31 đến 50 ml/phút) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu.

Cường dương vật không được ghi nhận trên các thử nghiệm lâm sàng sử dụng tadalafil. Tuy nhiên, cương dương vật đã được ghi nhận với một chất ức chế PDE5 khác. Bệnh nhân bị cương dương vật kéo dài 4 giờ hay lâu hơn, cần được khuyến cáo đến cấp cứu ngay. Nếu cương dương vật không được điều trị ngay, tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương có thể xảy ra.

Cần thận trọng khi kê toa tadalafil trên bệnh nhân có những bệnh lý dễ gây ra cương dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tuyến, bệnh bạch cầu), hay trên những bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gập góc, bệnh xơ thể hang hay bệnh Peyronie).

Việc đánh giá rối loạn cương dương cần phải xem xét cả những nguyên nhân tiềm ẩn có thể kèm theo để có phương pháp điều trị thích hợp sau khi đã đánh giá về bệnh lý của bệnh nhân.

Hiện nay không biết tadalafil có hiệu quả hay không trên những bệnh nhân tổn thương tủy sống và những bệnh nhân có phẫu thuật vùng chậu hay phẫu thuật tuyến tiền liệt.

Không dùng tadalafil cho những bệnh nhân có những vấn đề về di truyền liên quan đến không dung nạp galactose, khuyết tật men Lapp lactase hay rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp tadalafil với các thuốc khác đã được trình bày ở rối loạn cương dương chưa được nghiên cứu. Do đó khuyến cáo không nên dùng phối hợp các loại thuốc này.

Trong thử nghiệm được thực hiện trên chó, sử dụng tadalafil mỗi ngày trong 6 đến 12 tháng với liều 25 mg/kg/ngày (đây là liều có diện tích dưới đường cong lớn hơn gấp 3 lần [đạo động trong khoảng 3.7 - 18.6] so với liều duy nhất 20mg dùng ở người) và cao hơn nữa, quan sát thấy có suy thoái nội mạc ống sinh tinh của tinh hoàn gây ra thiếu tinh trong một số chó. Hai thử nghiệm kéo dài trong 6 tháng thực hiện trên người tình nguyện đã cho kết quả khác với kết quả trên (xem phần Dược động học). Hiệu quả khi sử dụng liều mỗi ngày lâu dài chưa được thực hiện do đó cần quyết khuyến cáo không nên sử dụng thuốc mỗi ngày.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:
Không có chỉ định tadalafil cho phụ nữ. Không làm thử nghiệm trên phụ nữ có thai.

Không có bằng chứng về tính sinh quái thai, độc cho phôi, hay độc cho thai nhi của chuột đồng hay chuột nhắt khi sử dụng liều cho tới 1000 mg/kg/ngày.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:
Tadalafil không ảnh hưởng hay có ảnh hưởng nhưng không đáng kể đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Không có thử nghiệm chuyên biệt để đánh giá tác động tiềm tàng này.

Mặc dù ít lệ các báo cáo về tác động gây hoa mắt của giả dược và tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng là như nhau, tuy nhiên bệnh nhân nên được cảnh báo về việc thận trọng sử dụng tadalafil trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC:
Nhiều công trình nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng chung với tadalafil 10mg đã được thực hiện và mô tả dưới đây. Trong các công trình này, liều tadalafil sử dụng chỉ là 10mg, do đó các tương tác lâm sàng liên quan đến việc sử dụng thuốc cao hơn để đánh giá tương tác thuốc không thể liệt kê hoàn toàn được.

Tác động của các thuốc khác đối với tadalafil:
Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazol, làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil tới 107%, khi so sánh với giá trị AUC của tadalafil (10 mg) chỉ sử dụng một mình. Mặc dù các tương tác chuyên biệt chưa được nghiên cứu, một vài chất ức chế men protease, như ritonavir hay saquinavir, và những chất ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazole và nước ép quả nho khi sử dụng đồng thời với tadalafil cần phải thận trọng vì chúng có thể làm tăng nồng độ huyết tương của tadalafil. Như vậy, lý lẽ các tác dụng không mong muốn cũng có thể tăng.

Chức năng của các chất chuyển hoá (thứ tự như p-glycoprotein) chưa được biết, do đó nếu các chất này bị ức chế sẽ có một tiềm tàng về tương tác thuốc.

Một chất cảm ứng CYP3A4, thí dụ như rifampicin, làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) tadalafil tới 88% khi so sánh với giá trị AUC của tadalafil (10mg) chỉ sử dụng một mình. Việc sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin cũng sẽ làm giảm nồng độ của tadalafil trong huyết tương.

Ảnh hưởng của tadalafil đối với những thuốc khác:
Kết quả của các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng cho thấy tadalafil (10mg) có biểu hiện gây tăng tác động hạ áp của nitrates. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang dùng bất cứ dạng thuốc nào của nitrat hữu cơ (xem mục Chống chỉ định). Tadalafil không có tác động gây ức chế co bóp ruột trên lâm sàng hay gây cảm ứng sự thành thái đối với các thuốc mà sử dụng đồng thời do bởi các chất đồng dạng CYP450.

Các kết quả từ các công trình nghiên cứu xác nhận rằng tadalafil không ức chế hay cảm ứng chất đồng dạng CYP450 bao gồm CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 và CYP2C9.

Tadalafil (10mg) không có tác động rõ rệt trên lâm sàng liên quan đến diện tích dưới đường cong (AUC) khi sử dụng chung với S-warfarin hay R-warfarin (cơ chất CYP2C9) cũng như tadalafil không có tác động làm thay đổi thời gian prothrombin khi dùng chung với warfarin.

Tadalafil (10mg) không có tác động tiềm tàng gây kéo dài thời gian chảy máu khi dùng chung với acetylsalicylic acid.

Trong các nghiên cứu thực nghiệm về dược học, tác động tiềm tàng của tadalafil làm tăng đặc tính hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp cũng đã được khảo sát. Các nhóm thuốc hạ huyết áp chủ yếu đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc ức chế kênh calcium (amlodipin) ức chế men chuyển angiotensin (ACE), (enalapril), ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol) lợi tiểu thiazid (bendrofluzid), và ức chế thụ thể angiotensin II (bao gồm các thuốc khác nhau, dùng đơn thuần hay phối hợp với thiazides, ức chế

giảm 50% và thấp hơn thế nữa. Ngoài ra, khi so sánh với nhóm sử dụng giả dược, không thấy có sự khác biệt về số lượng tinh trùng, hình dạng tinh trùng, hay độ di động của tinh trùng đối với cả 2 liều 10mg hay 20mg. Tuy nhiên trong thử nghiệm sử dụng tadalafil 10mg trong 6 tháng, kết quả cho thấy là mật độ trung bình của tinh trùng có với nhóm sử dụng giả dược. Điều này không thấy khi sử dụng ở liều cao hơn. 20mg tadalafil dùng mỗi ngày trong 6 tháng. Không thấy có tác động trên nồng độ trung bình của testosterone, hormon luteinizing (LH) hay follicle stimulating hormon (FSH) khi so sánh các liều tadalafil 10mg và 20mg với giả dược.

Tác động do sử dụng liều dài chưa được xác lập (xem mục Cảnh báo và thận trọng, An toàn tiền lâm sàng).

Tadalafil với các liều từ 2 đến 100mg đã được đánh giá trong 16 thử nghiệm lâm sàng liên quan 3.250 bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân có rối loạn cương dương các mức độ khác nhau (nhẹ, vừa và nặng), nguyên nhân khác nhau, độ tuổi từ 21 đến 86 tuổi và thuộc các dân tộc khác nhau. Đa số bệnh nhân có rối loạn cương tối thiểu trong 1 năm. Trong công trình nghiên cứu trên số đông bệnh nhân đã đánh giá chủ yếu về hiệu quả này, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil cải thiện chức năng cương so với nhóm sử dụng giả dược chỉ có 35%. Ngoài ra ở những bệnh nhân có rối loạn cương với các mức độ nặng khác nhau đã báo cáo là do cải thiện chức năng khi sử dụng tadalafil (tần suất là 86%, 83%, và 72% cho các mức độ vừa, trung bình và nặng so với 45%, 42% và 19% ở nhóm sử dụng giả dược).

Trong những công trình nghiên cứu chủ yếu về hiệu quả, 75% các cuộc giao hợp thành công khi sử dụng tadalafil so với 32% nhóm sử dụng giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:
Hấp thu
Tadalafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và nồng độ huyết tương tối đa trung bình (Cmax) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Tính khả dụng sinh học tuyệt đối của tadalafil dạng uống chưa được thiết lập. Thử ăn không có tác động có ý nghĩa nào trên lâm sàng đối với nhịp độ và mức độ hấp thu của tadalafil, do đó, tadalafil có thể dùng chung hay sau khi ăn. Thời điểm sử dụng thuốc (buổi sáng so với buổi chiều) không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đối với nhịp độ và mức độ hấp thu thuốc.

Phân phối thuốc
Thể tích trung bình của sự phân phối thuốc sau khi sử dụng vào khoảng 63 L. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương gắn kết với protein. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận.

Dưới 0,0005% liều thuốc sử dụng xuất hiện trong tinh dịch trên những người khoẻ mạnh.

Sinh chuyển hóa
Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP) dạng đồng vi 3A4. Chất chuyển hoá lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hoá này có tác động kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil trên tác động đối với PDE5. Vì vậy không thấy có tác động trên lâm sàng với các nồng độ các chất biến dưỡng theo dõi được.

Thời trị
Độ thanh thải trung bình khi sử dụng bằng đường uống của tadalafil là 2,5 L/giờ và thời gian bán hủy trung bình là 17,5 giờ trên những người khoẻ mạnh. Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hoá không tác dụng, chủ yếu trong phân (khoảng 61% liều thuốc) và với mức độ ít hơn trong nước tiểu (khoảng 36% liều thuốc).

Tuyến tính Không-Tuyến tính
Đường biểu diễn được đồng học của tadalafil liên quan giữa thời gian và liều lượng trên những người khoẻ mạnh là đường thẳng. Khi các liều lượng vượt quá ngưỡng từ 2,5 đến 20mg, diện tích vùng dưới đường cong (AUC) sẽ tăng tương ứng theo liều lượng.

Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 5 ngày đối với việc dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Được đồng học được xác định trên những bệnh nhân bị rối loạn cương dương cũng tương tự như được đồng học trên những người không bị rối loạn cương dương.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt
Người cao tuổi
Những người cao tuổi khoẻ mạnh (65 tuổi hay hơn) có độ thanh thải tadalafil thấp hơn, dẫn đến kết quả là diện tích dưới đường cong lớn (AUC) hơn 25% so với những người khoẻ mạnh tuổi từ 19 đến 45. Tác động về tuổi này không có biểu hiện đặc biệt trên lâm sàng nên không cần phải điều chỉnh liều dùng.

Suy thận
Trong một thử nghiệm lâm sàng về dược học trên những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin là 51 đến 80 ml/phút) hay vừa (độ thanh thải creatinin là 31 đến 50 ml/phút), diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) lớn hơn khi so sánh với người khoẻ mạnh sau khi dùng liều 10mg. Trong một công trình thử nghiệm về dược học khác trên những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu, diện tích dưới đường cong của tadalafil sau khi sử dụng liều 10mg cũng tương tự như nhóm khoẻ mạnh. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân suy thận.

Suy gan
Diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) ở bệnh nhân suy gan nhẹ hay vừa (Nhóm A và B của Child-Pugh) tương đương với diện tích dưới đường cong những người khoẻ mạnh khi sử dụng liều 10mg.

Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân tiểu đường
Diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil ở bệnh nhân tiểu đường thấp hơn khoảng 19% so với diện tích dưới đường cong của người bình thường khoẻ mạnh. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân tiểu đường.

An toàn tiền lâm sàng
Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy rằng không có nguy hại nào cho người dựa trên các nghiên cứu theo quy ước về được an toàn, đặc biệt trên gen, tinh gây ung thư, và độc tính trên hệ sinh sản.

Không có bằng chứng về tính sinh quái thai, độc trên phôi hay độc trên thai nhi ở chuột nhắt và chuột đồng với liều lên tới 1000mg/kg/ngày. Trong một công trình nghiên cứu về phát triển trước và sau khi sinh của chuột nhắt, liều tác động không gây hậu quả là 30mg/kg/ngày. Đối với chuột có thai, diện tích dưới đường cong cho thuốc tự do tại liều này là khoảng 18 lần so với diện tích dưới đường cong của người ở liều 20mg.

Không thấy có rối loạn về khả năng sinh sản ở chuột nhắt đực và cái.

Ở chó sử dụng liều tadalafil mỗi ngày từ 6 đến 12 tháng với các liều 25 mg/kg/ngày (ở liều này, diện tích dưới đường cong lớn gấp 3 lần so với người dùng liều duy nhất 20mg) hay cao hơn, có sự suy thoái nội mạc ống sinh tinh của tinh hoàn đưa đến thiếu tinh ở một vài con chó (xem mục Cảnh báo và thận trọng, Dược lực).

QUY CÁCH DÙNG DƯỢC: Hộp 1 vỉ x 2 viên/ Hộp 2 vỉ x 2 viên/ Hộp 1 vỉ x 4 viên/ Hộp 2 vỉ x 4 viên

DIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất:
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM
Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương
Liễu, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789



DDTCN-021