

Rx

Tờ hướng dẫn sử dụng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TADAFIL 10
(Tadalafil 10 mg)
Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Mỗi 1 viên nén chứa :

Thành phần hoạt chất: Tadalafil.....10 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, copovidone, aerosil 200, kolliphor RH 40, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, magnesi stearat, màu Opadry II White.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim, màu trắng, hình viên nang, lõm hai mặt, có khắc chữ ‘H’ một mặt và số ‘T16’ ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị bệnh rối loạn cương dương. Để thuốc có hiệu quả trong điều trị rối loạn cương dương, cần phải có kích thích tình dục.

TADAFIL 10 không được chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều dùng khởi đầu: thông thường là 10 mg, ít nhất 30 phút trước khi quan hệ tình dục. Liều dùng mỗi ngày có thể tăng lên liều 20 mg hoặc giảm xuống 5mg khi cần thiết. Hiệu quả của thuốc có thể kéo dài lên đến 36 giờ sau khi dùng thuốc.

Số lần sử dụng thuốc tối đa được khuyến dùng là một lần mỗi ngày.

Tadalafil 10mg và 20mg được sử dụng trước khi có ý định sinh hoạt tình dục và không khuyến cáo sử dụng liên tục hàng ngày.

Người cao tuổi: không cần điều chỉnh liều.

Suy thận:

Bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình: Không cần thiết điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận nặng, liều dùng tối đa là 10 mg.

Tadalafil 20mg không khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan:

Dữ liệu an toàn về lâm sàng của tadalafil còn hạn chế ở người suy gan nặng (Child-Pugh C); Cần đánh giá lợi ích / rủi ro cho từng bệnh nhân khi điều trị với tadalafil

Bệnh tiểu đường:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân tiểu đường.

Đối tượng trẻ em:

Không có sự liên quan giữa việc sử dụng tadalafil ở trẻ em và điều trị rối loạn cương dương.

Tính an toàn và hiệu quả của tadalafil ở đối tượng trẻ em chưa được thiết lập.

Cách dùng:

Uống cùng hoặc không cùng thức ăn.



CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định với bệnh nhân đang sử dụng nitrat hữu cơ (trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil được cho thấy làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc nitrat. Đây được cho là kết quả tổng hợp của các nitrat và tadalafil trên con đường oxit nitric/cGMP).
- Chống chỉ định ở đàn ông bị bệnh tim mạch và được khuyến cáo không nên sinh hoạt tình dục. Các bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ tim mạch tiềm ẩn khi hoạt động tình dục ở bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch.

Các nhóm bệnh nhân tim mạch sau đây không được đưa vào nghiên cứu lâm sàng và do đó chống chỉ định tadalafil:

- Bệnh nhân nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày qua,
- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc đau thắt ngực xảy ra trong quá trình quan hệ tình dục,
- Bệnh nhân mắc chứng suy tim giai đoạn 2 hoặc cao hơn theo xếp loại của hội tim mạch New York trong 6 tháng qua,
- Bệnh nhân rối loạn nhịp tim không kiểm soát, hạ huyết áp (<90/50 mmHg), hoặc tăng huyết áp không được kiểm soát,
- Bệnh nhân bị đột quỵ trong vòng 6 tháng qua.

- Tadalafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể có liên quan hay không với phơi nhiễm chất ức chế PDE5 trước đó.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, với các chất kích thích cyclase guanylat, như riociguat vì thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi điều trị rối loạn cương dương cho nam giới bằng tadalafil:

Cần phải kiểm tra tiền sử bệnh và khám sức khoẻ để chẩn đoán rối loạn chức năng cương dương và xác định nguyên nhân tiềm ẩn trước khi điều trị.

Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ cần xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có nguy cơ tim mạch liên quan đến hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua và như vậy có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat.

Đánh giá rối loạn chức năng cương dương cần bao gồm xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và xác định các biện pháp điều trị thích hợp sau khi đánh giá y tế thích hợp. Không chắc chắn tadalafil có hiệu quả ở những bệnh nhân đã trải qua giải phẫu khung chậu hay phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt không ảnh hưởng đến thần kinh hay không.

Tim mạch

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột tử do tim, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quy, các cơn thiếu máu não thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh, đã được báo cáo sau khi đưa ra thị trường/hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn chức năng cương dương. Hầu hết các bệnh nhân gặp những biến cố này đã được báo cáo có các yếu tố nguy cơ tim mạch trước đó. Tuy nhiên, không thể xác định chính xác liệu những biến cố này có liên quan trực tiếp đến các nguy cơ tim mạch, hay tadalafil, hay việc sinh hoạt tình dục, hay sự kết hợp của các yếu tố khác hay không.

Các nhóm bệnh nhân tim mạch sau đây không được nằm trong các nghiên cứu lâm sàng liên quan đến PAH:

- Bệnh nhân có bệnh van động mạch chủ và van tim
- Bệnh nhân bị viêm màng ngoài tim co thắt
- Bệnh nhân bị bệnh cơ tim bị hạn chế hoặc tắc nghẽn
- Bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái nặng



- Bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim đe dọa mạng sống
- Bệnh nhân có bệnh động mạch vành có triệu chứng
- Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát.

Vì không có dữ liệu lâm sàng về độ an toàn của tadalafil ở những bệnh nhân này nên không nên dùng tadalafil.

Thuốc giãn mạch phổi có thể làm trầm trọng tình trạng tim mạch của bệnh nhân bị bệnh tắc tĩnh mạch phổi (PVOD). Vì không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng tadalafil cho bệnh nhân có bệnh tắc tĩnh mạch, không nên dùng tadalafil cho những bệnh nhân này. Nếu dấu hiệu phù phổi xảy ra khi dùng tadalafil, cần cân nhắc khả năng có liên quan đến PVOD.

Tadalafil có đặc tính giãn mạch có thể dẫn đến hạ huyết áp thoáng qua. Các bác sĩ nên cân nhắc cẩn thận liệu bệnh nhân của họ có các bệnh lý cơ bản, chẳng hạn như tắc nghẽn tràn dịch thất trái nặng, suy giảm dịch, hạ huyết áp tự động hoặc bệnh nhân tụt huyết áp tư thế nghỉ, có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi các tác dụng giãn mạch.

Ở những bệnh nhân có sử dụng các thuốc hạ huyết áp, tadalafil có thể làm giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị hàng ngày bằng tadalafil, cần cân nhắc kỹ lưỡng về lâm sàng để điều chỉnh liều lượng thuốc hạ huyết áp.

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha dùng đồng thời với tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân. Vì vậy, sự kết hợp của tadalafil và doxazosin không được khuyến cáo.

Thị giác

Các khuyết tật thị giác và các trường hợp thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION) đã được báo cáo liên quan đến việc hấp thu tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác. Phân tích dữ liệu quan sát cho thấy có nguy cơ NAION cấp tính ở nam giới có rối loạn chức năng cương dương sau khi sử dụng tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Vì hiện tượng này có thể xảy ra với tất cả các bệnh nhân sử dụng tadalafil, nên bệnh nhân cần được khuyến cáo trong trường hợp xảy ra mất thị giác đột ngột, bệnh nhân cần ngưng sử dụng thuốc và báo với bác sĩ ngay lập tức. Bệnh nhân có các rối loạn võng mạc thoái hoá di truyền bao gồm viêm võng mạc sắc tố không được đưa vào nghiên cứu lâm sàng đối với tăng huyết áp động mạch phổi, và không khuyến cáo sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Nghe kém hoặc mất thính giác đột ngột



Các trường hợp mất thính giác đột ngột đã được báo cáo sau khi sử dụng tadalafil. Mặc dù các yếu tố nguy cơ khác đã có mặt trong một số trường hợp (như tuổi tác, bệnh tiểu đường, cao huyết áp, tiền sử tổn thương thính giác trước đây và các bệnh liên quan đến mô liên kết), bệnh nhân cần được hướng dẫn để được chăm sóc y tế ngay trong trường hợp giảm thính lực hoặc mất thính giác đột ngột.

Suy thận và suy gan

Do thời gian thuốc còn lại trong cơ thể tăng lên (thể hiện ở giá trị AUC), kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và không có khả năng loại bỏ bằng lọc máu nên không nên dùng tadalafil một lần mỗi ngày ở những bệnh nhân suy thận nặng.

Dữ liệu lâm sàng về sự an toàn của dùng đơn liều tadalafil ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Class C) còn hạn chế. Nếu tadalafil được kê toa theo nhu cầu của người bệnh, bác sĩ kê toa phải tiến hành đánh giá lợi ích – nguy cơ trên từng cá nhân cẩn thận. Nghiên cứu sử dụng 1 liều/ngày ở bệnh nhân xơ gan nặng (Child-Pugh Class C) chưa được nghiên cứu, do đó không sử dụng thuốc trong trường hợp này.

Hội chứng priapism (cương đau dương vật) và sự biến dạng giải phẫu của dương vật

Hội chứng priapism đã được báo cáo ở những người đàn ông được điều trị bằng chất ức chế PDE5. Bệnh nhân đã từng bị cương cứng kéo dài 4 giờ hoặc hơn cần được khuyến cáo liên hệ với cán bộ y tế ngay lập tức. Nếu hội chứng priapism không được điều trị ngay lập tức, có thể dẫn đến thiệt hại mô dương vật và có khả năng bị tổn thương không hồi phục.

Tadalafil nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu của dương vật hoặc ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc hội chứng priapism (chẳng hạn như thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu).

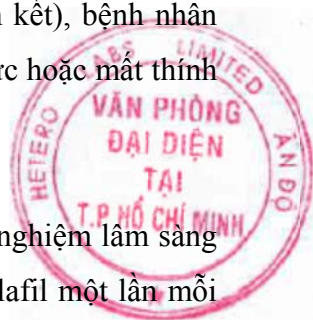
Sử dụng với thuốc ức chế CYP3A4 hoặc chất ức chế

Đối với các bệnh nhân dùng thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh, chẳng hạn như rifampicin, không nên dùng tadalafil.

Đối với những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A4 tương ứng như ketoconazol hoặc ritonavir, không nên dùng tadalafil.

Điều trị rối loạn cương dương

Sự an toàn và hiệu quả của việc kết hợp các thuốc ức chế PDE5 và các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Bệnh nhân nên được thông báo là không nên dùng tadalafil với các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác.



Prostacyclin và các chất tương tự của nó

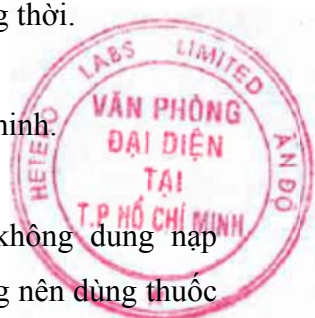
Hiệu quả và sự an toàn của tadalafil phối hợp với prostacyclin hoặc các hoạt chất tương tự chưa được nghiên cứu lâm sàng. Do đó, cần thận trọng trong trường hợp sử dụng đồng thời.

Bosentan

Hiệu quả của tadalafil ở bệnh nhân đã điều trị bằng bosentan chưa được chứng minh.

Lactose

Tadalafil chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.



SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai

Có rất ít dữ liệu từ việc sử dụng tadalafil ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai như phát triển phôi / bào thai, sinh đẻ hoặc phát triển sau khi sinh. Tadalafil là một biện pháp phòng ngừa, nên tránh sử dụng tadalafil trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú:

Số liệu dược động học/độc tính có sẵn trên động vật đã cho thấy tadalafil bài tiết qua sữa. Nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ không thể bị loại trừ. Tadalafil không nên dùng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Ảnh hưởng trên chó có thể cho thấy sự suy giảm khả năng sinh sản. Hai nghiên cứu lâm sàng tiếp theo được tiến hành cho thấy tác dụng này không xảy ra ở người, mặc dù có sự suy giảm tinh trùng ở một số nam giới.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Tadalafil có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Mặc dù tần suất các báo cáo về chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng tương tự nhau, bệnh nhân nên được cảnh báo về tadalafil trước khi lái xe hoặc sử dụng máy.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Các nghiên cứu tương tác được tiến hành với tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg, như được chỉ ra dưới đây. Đối với những nghiên cứu tương tác chỉ sử dụng liều 10 mg tadalafil, không thể loại trừ hoàn toàn các tương tác lâm sàng với liều cao hơn.

Ảnh hưởng của các chất khác tới tadalafil

Các chất ức chế cytochrome P450

Thuốc chống nấm Azol (ví dụ như ketoconazol)

Tadalafil chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4. Thuốc ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazole (200 mg mỗi ngày) làm tăng AUC gấp 2 lần và C_{max} gấp 15% khi sử dụng tadalafil (10 mg) liều đơn. Ketoconazol (400 mg mỗi ngày) tăng AUC gấp 4 lần và C_{max} gấp 22% khi sử dụng tadalafil (20 mg) liều đơn.

Chất ức chế protease (ví dụ ritonavir)

Ritonavir, chất ức chế protease (200 mg x 2 lần/ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng AUC 2 lần và không thay đổi C_{max} khi sử dụng tadalafil (20 mg) liều đơn. Ritonavir (500mg hoặc 600mg x 2 lần/ngày) làm tăng AUC 32% và giảm C_{max} xuống 30% khi sử dụng tadalafil (20 mg) liều đơn.

Mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể nhưng các thuốc ức chế protease khác như saquinavir và các thuốc ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazol và nước bưởi nên phối hợp thận trọng vì họ sẽ tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương. Do đó, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn có thể tăng lên.

Chất chuyển vận

Vai trò của chất chuyển vận (ví dụ p-glycoprotein) trong phân bố tadalafil trong cơ thể chưa rõ ràng. Do đó có nguy cơ xảy ra tương tác thuốc qua trung gian do ức chế vận chuyển.

Các chất cảm ứng Cytochrome P450

Thuốc kích ứng CYP3A4, như rifampicin làm giảm AUC xuống 88%, so với khi sử dụng tadalafil đơn độc (liều 10 mg). Việc giảm liều này có thể làm giảm hiệu quả của tadalafil; mức độ giảm hiệu quả là không rõ. Các thuốc cảm ứng CYP3A4 khác, như phenobarbital, phenytoin, và carbamazepin cũng có thể làm giảm nồng độ tadalafil trong huyết tương.

Các thuốc đối kháng thụ thể endothelin-1 (ví dụ bosentan)

Bosentan (125 mg x 2 lần/ngày), cơ chất CYP2C9 và CYP3A4 và CYP3A4, CYP2C9 và CYP2C19 có thể làm AUC 42% khi sử dụng tadalafil (40 mg/ngày) và C_{max} 27% sau khi sử dụng đa liều đồng thời. Hiệu quả của tadalafil ở bệnh nhân đã điều trị bằng bosentan chưa được



chứng minh rõ ràng. Tadalafil không ảnh hưởng đến sự phơi nhiễm (AUC và Cmax) của bosentan hoặc chất chuyển hóa của nó.

Sự an toàn và hiệu quả của sự kết hợp giữa các thuốc đối kháng thụ động tadalafil và các thụ thể endothelin-1 khác không được nghiên cứu.

Ảnh hưởng của tadalafil đối với các thuốc khác

Các nitrat

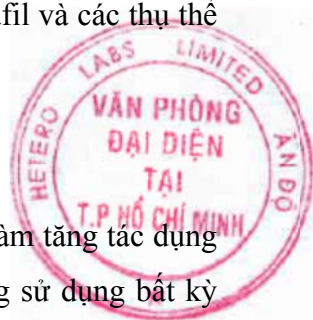
Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5 mg, 10 mg và 20 mg) có tác dụng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Do đó, chống chỉ định tadalafil cho bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitơ hữu cơ nào. Dựa trên kết quả của một nghiên cứu lâm sàng, trong đó 150 đối tượng dùng tadalafil 20 mg mỗi ngày trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi ở thời điểm khác nhau, sự tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và không còn phát hiện được nữa sau khi 48 giờ kể từ khi sử dụng liều tadalafil cuối cùng. Do đó, ở bệnh nhân bắt buộc phải sử dụng các hoạt chất nitrat chỉ sử dụng thuốc sau ít nhất 48 giờ sử dụng tadalafil (ở bất kỳ mức liều từ 2,5 – 20 mg). Trong các trường hợp này, việc sử dụng thuốc nitrat phải được giám sát chặt chẽ cùng với các thông số về huyết động lực.

Chống hạ huyết áp (bao gồm thuốc chẹn kênh calci)

Phối hợp doxazosin (4 mg và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều 5 mg/ngày và liều 20 mg/liều) làm tăng hiệu quả hạ huyết áp có ý nghĩa. Hiệu quả này kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể kèm theo các triệu chứng, bao gồm ngất. Vì vậy, sự kết hợp này không được khuyến khích.

Tương tác thuốc đã thực hiện trên số lượng hạn chế tình nguyện viên khỏe mạnh, những phản ứng này không được báo cáo với alfuzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng tadalafil ở bệnh nhân điều trị với bất kỳ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt ở người cao tuổi. Các điều trị nên được bắt đầu với liều lượng tối thiểu và tăng liều dần dần.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, người ta đã kiểm tra khả năng sử dụng tadalafil để làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các sản phẩm thuốc hạ huyết áp. Các nhóm thuốc trị cao huyết áp được nghiên cứu, bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazid (bendrofluazyd) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II các loại và liều khác nhau, sử dụng liều đơn hoặc kết hợp với thiazid, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta, và/hoặc chất chẹn alpha). Tadalafil (10 mg, ngoại trừ các nghiên cứu với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và amlodipin với liều 20 mg đã được áp dụng) không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng với bất



kỳ loại nào trong các nhóm này. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) được nghiên cứu kết hợp với đến 4 nhóm thuốc hạ huyết áp. Ở những bệnh nhân dùng thuốc hạ huyết áp nhiều lần, đã có những thay đổi của huyết áp vận động liên quan tới mức độ kiểm soát huyết áp. Về vấn đề này, các đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt, mức giảm là nhỏ nhất và tương tự như ở bệnh nhân khỏe mạnh. Trong các đối tượng nghiên cứu có huyết áp không được kiểm soát, mức giảm là lớn hơn, mặc dù sự giảm này không liên quan đến triệu chứng hạ huyết áp ở đa số các đối tượng. Ở những bệnh nhân dùng các thuốc hạ huyết áp đồng thời, tadalafil 20 mg có thể làm giảm huyết áp, tuy nhiên, ngoại trừ các thuốc chẹn alpha - doxazosin nhìn chung, tác động không đáng kể và không có liên quan đến lâm sàng. Phân tích các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 cho thấy không có sự khác biệt về các tác dụng ngoại ý ở bệnh nhân dùng tadalafil có hoặc không có thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, nên đưa ra lời khuyên lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân có thể giảm huyết áp khi họ được điều trị bằng các sản phẩm thuốc hạ huyết áp.

Riociguat

Nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy hiệu quả giảm huyết áp tăng lên khi các chất ức chế PDE5 được kết hợp với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các chất ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng thuận lợi của sự kết hợp trong các đối tượng đã được nghiên cứu. Không sử dụng đồng thời riociguat với thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil.

Chất ức chế 5-alpha reductase (5-ARIs)

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh nhóm bệnh nhân sử dụng tadalafil 5 mg kết hợp với finasterid 5 mg và nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược kết hợp với finasterid 5 mg trong việc làm giảm các triệu chứng của BPH (tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính), không có phản ứng phụ mới nào được xác định. Tuy nhiên, do một nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc chính thức đánh giá tác dụng của thuốc ức chế tadalafil và 5-alpha reductase (5-ARIs) chưa được thực hiện, nên thận trọng khi phối hợp tadalafil với 5-ARIs.

Cơ chất CYP1A2 (ví dụ như theophylline)

Khi tadalafil 10 mg được dùng với theophyllin (thuốc ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không có tương tác dược động học. Hiệu quả dược động học duy nhất là nhịp tim tăng nhẹ (3,5 nhịp/phút). Mặc dù tác dụng này là không đáng kể và

không có ý nghĩa lâm sàng trong nghiên cứu này nhưng cần cân nhắc khi phối hợp các thuốc này.

Ethinylestradiol và terbutalin

Tadalafil đã được chứng minh là làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol. Ở trạng thái ổn định, tadalafil (40 mg/ngày) làm tăng AUC của ethinylestradiol 26% và C_{max} 70% so với giả dược. Không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê của tadalafil lên levonorgestrel, điều này có nghĩa nguyên nhân là tadalafil ức chế sự sulphot hóa ở ruột. Sự liên quan lâm sàng của phát hiện này là không chắc chắn.



Cũng có thể có sự gia tăng AUC và C_{max} tương tự của ethinylestradiol khi kết hợp với terbutaline đường uống, có thể do tadalafil ức chế sự sulphot hóa ở ruột. Sự liên quan lâm sàng của phát hiện này là không chắc chắn.

Rượu

Không có sự thay đổi nồng độ cồn trong máu và nồng độ tadalafil sau 3 giờ khi sử dụng đồng thời rượu và tadalafil (liều 10 mg hoặc 20 mg).

Tadalafil (20 mg) không làm gia tăng việc hạ huyết áp trung bình do rượu nhưng ở một số đối tượng có thể quan sát thấy chóng mặt và hạ huyết áp tư thế đứng. Khi dùng tadalafil với lượng cồn thấp (0,6 g / kg), không thấy hạ huyết áp nhưng xảy ra chóng mặt với tần số tương tự khi chỉ sử dụng rượu. Tadalafil (liều 10 mg) không ảnh hưởng đến tác dụng của rượu lên sự nhận.

Các thuốc chuyển hóa Cytochrome P450

Tadalafil không gây ra sự ức chế đáng kể về mặt lâm sàng hoặc gây cảm ứng thải trừ các thuốc bị chuyển hóa bởi đồng vị CYP450. Các nghiên cứu đã khẳng định rằng tadalafil không ức chế hoặc cảm ứng các đồng vị CYP450, bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 và CYP2C19.

Cơ chất CYP2C9 (ví dụ R-warfarin)

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có tác động lâm sàng đáng kể lên AUC của S-warfarin hoặc R-warfarin (cơ chất CYP2C9), và tadalafil không ảnh hưởng đến sự thay đổi thời gian prothrombin do warfarin gây ra.

Aspirin

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không làm tăng thời gian chảy máu gây ra bởi acid acetylsalicylic (aspirin).

Chất nền p-glycoprotein (ví dụ digoxin)

Tadalafil (40 mg/lần/ngày) không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với dược động học của digoxin.

Thuốc điều trị đái tháo đường

Tương tác với các thuốc điều trị đái tháo đường chưa được tiến hành.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt

Tóm tắt dữ liệu an toàn trong điều trị rối loạn cương dương



Các tác dụng không mong muốn thường gặp là nhức đầu, chứng khó tiêu, đau lưng và đau cơ, trong đó các tác dụng không mong muốn tăng khi tăng liều tadalafil. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo là thoáng qua, và nói chung là nhẹ hoặc vừa. Phần lớn các triệu chứng nhức đầu được báo cáo với liều dùng tadalafil một lần một ngày được ghi nhận trong vòng 10 đến 30 ngày đầu tiên khi bắt đầu điều trị.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại :

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (bao gồm tổng cộng 8022 bệnh nhân dùng tadalafil và 4422 bệnh nhân dùng giả dược) để điều trị rối loạn cương dương theo yêu cầu với liều một lần một ngày.

Phân loại tần suất như sau: *Rất thường gặp* ($ADR \geq 1/10$); *Thường gặp* ($1/10 > ADR \geq 1/100$); *Ít gặp* ($1/100 > ADR \geq 1/1000$); *Hiếm gặp* ($1/1000 > ADR \geq 1/10\ 000$):

Cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn	Phù nề ²
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu	Chóng mặt	Đột quy ¹ (bao gồm các biến cố xuất huyết), ngất, các cơn thiếu máu não thoáng qua ¹ , đau nửa đầu ² , co giật ² , mất trí nhớ thoáng qua

Rối loạn mắt			Mờ mắt, cảm giác được miêu tả là đau mắt	Thu hẹp thị trường mắt, sung mí mắt, sung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION) ² , tắc tĩnh mạch võng mạc ²
Rối loạn tai và đường rỗng tai trong			Ù tai	Đột ngột mất thính giác
Rối loạn tim mạch ¹			Nhịp tim nhanh, trống ngực	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định ² , loạn nhịp thất trái ²
Rối loạn mạch máu		Hồng ban	Hạ huyết áp ³ , tăng huyết áp	-
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Khó thở, chảy máu cam	-
Rối loạn tiêu hóa		Chứng khó tiêu	Đau bụng, nôn mửa, buồn nôn, trào ngược dạ dày thực quản	-
Rối loạn da, cấu trúc dưới da			Phát ban	Mề đay, hội chứng Stevens-Johnson ² , viêm da tróc da ² , chứng Hyperhydrosis (đổ mồ hôi)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng, đau cơ, đau ở đầu chi/chóp mũi		
Rối loạn thận và tiết niệu			Niệu huyết	
Hệ thống sinh sản và rối loạn vú			Cương cứng kéo dài	Chảy máu, xuất huyết dương vật, tinh dịch có máu
Rối loạn chung và tình trạng vị trí sử dụng			Đau ngực ¹ , phù ngoại biên, mệt mỏi	Phù mắt ² , đột ngột tử vong do tim ^{1,2}
1: xảy ra ở hầu hết ở các bệnh nhân mắc bệnh tim mạch từ trước. 2: Các báo cáo tác dụng không mong muốn được giám sát sau khi đưa ra thị trường, trước đó không quan sát thấy ở các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược. 3: Thường gặp ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc hạ huyết áp hơn.				

Mô tả các tác dụng không mong muốn:

Tần suất cao hơn một chút về các bất thường về ECG (điện tâm đồ), đầu tiên là chậm nhịp xoang, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng tadalafil 1 lần/ngày so với giả dược. Hầu hết các dị tật ECG này không liên quan đến tác dụng không mong muốn.

Các đối tượng đặc biệt khác

Dữ liệu ở bệnh nhân trên 65 tuổi được dùng tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng, hoặc điều trị rối loạn cương dương hoặc điều trị tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính, đều rất hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil được thực hiện theo yêu cầu điều trị rối loạn cương dương, tiêu chảy được báo cáo nhiều hơn ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil 5 mg dùng một lần một ngày để điều trị tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính, chóng mặt và tiêu chảy được báo cáo nhiều hơn ở bệnh nhân trên 75 tuổi.



QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

Với những người khỏe mạnh dùng TADAFIL 10 ở liều đơn 500 mg, hoặc dùng liều 100 mg nhiều ngày: tỷ lệ tác dụng không mong muốn tương tự như khi dùng liều thấp.

Xử trí:

Trường hợp dùng quá liều, nên áp dụng các biện pháp điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Loại bỏ tadalafil không đáng kể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Tiết niệu, Thuốc rối loạn cương dương.*

Mã ATC: *G04BE08.*

Cơ chế hoạt động:

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, có hồi phục guanosine monophosphate vòng (cGMP) - đặc biệt là trên men phosphodiesterase type 5 (PDE5).

Khi kích thích tình dục dẫn đến phóng thích nitric oxide tại chỗ, sự ức chế PDE5 của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Điều này đưa tới giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào trong mô dương vật, từ đó gây cương dương vật. Khi không có kích thích tình dục, tadalafil không có tác dụng gì.

Tác dụng dược lực học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tadalafil ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một men được tìm thấy trong cơ trơn thể hang, cơ trơn mạch máu và tạng, cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterases. Trên PDE5 tadalafil mạnh gấp > 10.000 lần hơn PDE1, PDE2 và PDE4, là những men tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và những cơ quan khác. Tác động của tadalafil trên PDE5 thì gấp > 10.000 lần mạnh hơn PDE3, một men tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc trên PDE5 so với PDE3 là rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp cơ tim. Ngoài ra, tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, là một men tìm thấy trên võng mạc và gây ra sự tải nạp hình ảnh. Tadalafil còn có tác động trên PDE5 > 10.000 lần mạnh hơn trên các men từ PDE7 đến PDE10.

Sự chọn lọc này đối với PDE5 so với PDE3 rất quan trọng vì PDE3 là một enzyme liên quan đến sự co bóp của tim.

Ngoài ra, tadalafil mạnh hơn khoảng 700 lần đối với PDE5 so với PDE6, một loại enzyme được tìm thấy trong võng mạc và chịu trách nhiệm dẫn truyền ánh sáng. Tadalafil cũng mạnh hơn 10.000 lần đối với PDE5 so với PDE7 đến PDE10.

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 (C_{max}) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Tính khả dụng sinh học tuyệt đối của tadalafil dạng uống chưa được thiết lập. Thức 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 bố:

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.

Chuyển hóa:

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 (CYP) dạng đồng vị 3A4. Chất chuyển hóa lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronide. Chất chuyển hóa 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.

Thải trừ:

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 khỏe mạnh. Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hóa 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 dược động học của tadalafil liên quan giữa thời gian và liều lượng trên những người khỏe 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 từ 20 mg đến 40 mg, mức tăng phơi nhiễm ít hơn tỷ lệ được quan sát. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 5 ngày đối với việc dùng thuốc mỗi ngày một lần. phơi nhiễm là khoảng 1,5 lần sau một liều duy nhất.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

+ Người cao tuổi:

Những người cao tuổi khỏe 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 khỏe 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 creatinine là 51 đến 80 ml/phút) hay vừa (độ thanh thải creatinine là 31 đến 50 ml/phút), diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) lớn hơn khi so sánh với người khỏe 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 khỏe 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 khỏe mạnh khi sử



dùng 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 khỏe mạnh. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân tiểu đường.

+ Chứng tộc:

Các nghiên cứu dược động học đã bao gồm các đối tượng và bệnh nhân từ các nhóm dân tộc khác nhau, và không có sự khác biệt trong phơi nhiễm điển hình với tadalafil đã được xác định. Không cần điều chỉnh liều.

+ Giới tính

Ở những đối tượng nam và nữ khỏe mạnh sau khi dùng tadalafil đơn và nhiều liều, không thấy sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn dùng ghi trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ, BIỂU TƯỢNG (NẾU CÓ) CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

M/S. HETERO LABS LIMITED

Unit-III, 22-110, I.D.A, Jeedimetla, Hyderabad, Telangana, India.

