



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

FEELEX MEN PLUS

“ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Tadalafil.....20 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose PH 101, povidone K30, sodium starch glycolate, polysorbate 80, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose 6cps, polyethylene glycol 6000, talc, oxide sắt vàng, tartrazine lake, titanium dioxide.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu vàng, hình oval, một mặt có khắc vạch, một mặt có in số “20”, thành và cạnh viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành.

Để tadalafil có hiệu quả trong điều trị rối loạn cương dương cần có hoạt động kích thích tình dục.

Không có chỉ định tadalafil cho phụ nữ.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều dùng:

Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành

Nhìn chung, liều khuyến cáo là 10 mg, dùng trước khi quan hệ tình dục, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Ở những bệnh nhân mà liều 10 mg không đạt hiệu quả hữu hiệu, có thể thử dùng liều 20 mg. Có thể sử dụng ít nhất 30 phút trước khi quan hệ tình dục.

Tần suất liều tối đa là một lần một ngày.



Tadalafil 10 và 20 mg được sử dụng trước khi quan hệ tình dục và không khuyến cáo sử dụng liên tục hàng ngày.

Ở những bệnh nhân được dự đoán sẽ dùng tadalafil thường xuyên (ít nhất 2 lần/tuần), dựa trên sự lựa chọn của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ, phác đồ sử dụng một lần mỗi ngày với liều tadalafil thấp nhất được coi là phù hợp.

Ở những bệnh nhân này, liều khuyến cáo là 5 mg x 1 lần/ngày vào cùng một thời điểm trong ngày. Liều có thể giảm xuống 2,5 mg x 1 lần/ ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá nhân.

Sự phù hợp của việc tiếp tục sử dụng phác đồ hàng ngày nên được đánh giá lại theo định kỳ.

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng, liều khuyến cáo tối đa là 10 mg.

Không khuyến cáo dùng liều 2,5 mg hoặc 5 mg tadalafil mỗi ngày một lần để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính ở bệnh nhân suy thận nặng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan

Để điều trị rối loạn cương dương bằng tadalafil theo yêu cầu, liều khuyến cáo là tadalafil 10 mg dùng trước khi quan hệ tình dục và có thể dùng cùng hay không cùng với thức ăn. Dữ liệu về tính an toàn của tadalafil trên bệnh nhân suy thận nặng (Child-Pugh C) còn hạn chế; nếu được chỉ định, bác sĩ điều trị cần đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích trên từng cá nhân. Hiện không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng liều tadalafil cao hơn 10 mg ở bệnh nhân suy gan.

Liều dùng một lần mỗi ngày để điều trị rối loạn cương dương và tăng sản tuyến tiền liệt lành tính chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan; do đó, nếu được chỉ định, bác sĩ điều trị nên tiến hành đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ của từng cá nhân (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng* và *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân bị đái tháo đường

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân đái tháo đường.

Trẻ em

Không sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương ở trẻ em.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với tadalafil hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Điều này được cho là do tác động kết hợp của nitrat và tadalafil trên chu trình oxide nitric/cGMP. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).



Tadalafil không được dùng cho bệnh nhân nam bị bệnh tim mạch cần hạn chế hoạt động tình dục. Bác sĩ cần lưu ý đến nguy cơ bệnh tim tiềm ẩn do hoạt động tình dục ở những bệnh nhân có sẵn bệnh tim mạch từ trước.

Những nhóm bệnh nhân có bệnh tim mạch sau đây đã không được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng và do đó chống chỉ định sử dụng tadalafil với:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày gần nhất.
- Bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hoặc có cơn đau thắt ngực xảy ra trong khi quan hệ tình dục.
- Bệnh nhân suy tim độ 2 hoặc nặng hơn theo phân loại của Hội Tim New York trong vòng 6 tháng gần nhất.
- Bệnh nhân bị loạn nhịp tim chưa được kiểm soát, huyết áp thấp (<90/50 mmHg), hay tăng huyết áp chưa được kiểm soát.
- Bệnh nhân bị đột quỵ trong vòng 6 tháng gần nhất.

Tadalafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị giác một bên mắt vì bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION), bất kể biến cố này có liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế PDE5 trước đó hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Chống chỉ định sử dụng đồng thời các chất ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với các chất kích thích guanylate cyclase, chẳng hạn như riociguat vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi điều trị với tadalafil

Cần khai thác tiền sử bệnh và khám lâm sàng để chẩn đoán rối loạn cương dương hoặc phì đại lành tính tuyến tiền liệt và xác định các nguyên nhân tiềm ẩn, trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị nào đối với rối loạn cương dương, bác sĩ cần lưu ý đến tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì nguy cơ tim mạch có liên quan ở một mức độ với hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua (xem phần *Đặc tính Dược lực học*) và do đó làm tăng tác động hạ huyết áp của các nitrate (xem phần *Chống chỉ định*)

Việc đánh giá rối loạn cương dương cần phải xem xét cả những nguyên nhân tiềm ẩn kèm theo để xác định phương pháp điều trị thích hợp sau khi được đánh giá y khoa đầy đủ. Chưa xác định được liệu tadalafil có thể hiện hiệu quả trên các bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật hở chậu hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt tận gốc không bảo tồn dây thần kinh hay không.

Tim mạch

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, ngừng tim đột ngột, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quỵ, cơn thiếu máu não cục bộ thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh đã được ghi nhận trong giai đoạn hậu mãi và/hoặc các thử nghiệm lâm



sàng. Hầu hết các bệnh nhân gặp phải các biến cố này đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch trước đó. Tuy nhiên, chưa thể xác định được liệu các biến cố này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ tim mạch, tadalafil, hoạt động tình dục hoặc sự kết hợp giữa các yếu tố này hay các yếu tố khác hay không.

Trên các bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn α_1 , sử dụng đồng thời với tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Không khuyến cáo kết hợp tadalafil và doxazosin.

Thị giác

Đã ghi nhận biến cố giảm thị lực và bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION) có liên quan đến sử dụng tadalafil và các chất ức chế PDE5. Các phân tích dữ liệu ghi nhận được cho thấy có sự tăng nguy cơ mắc bệnh NAION cấp tính ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi sử dụng tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Cần khuyến cáo bệnh nhân ngưng sử dụng tadalafil trong trường hợp bị suy giảm thị lực đột ngột và thông báo ngay cho bác sĩ (xem phần *Chống chỉ định*).

Giảm hoặc mất thính lực đột ngột

Đã có những báo cáo về các trường hợp mất thính giác đột ngột sau khi sử dụng tadalafil. Mặc dù những yếu tố nguy cơ khác có xuất hiện trong một số trường hợp (như tuổi tác, đái tháo đường, tăng huyết áp và tiền sử mất thính lực trước đó) bệnh nhân nên ngưng dùng tadalafil và ngay lập tức tìm đến các cơ sở chăm sóc y tế trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

Suy gan

Có ít dữ liệu lâm sàng về tính an toàn khi sử dụng liều đơn tadalafil trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Nếu tadalafil được chỉ định, bác sĩ điều trị cần cân nhắc kỹ lợi ích/nguy cơ trong từng trường hợp cụ thể.

Cương đau dương vật kéo dài và dị dạng dương vật

Các bệnh nhân trải qua tình trạng cương dương kéo dài từ 4 giờ trở lên cần đến cơ sở chăm sóc y tế ngay. Nếu tình trạng cương đau dương vật kéo dài không được điều trị kịp thời, mô dương vật có thể bị tổn thương và có thể dẫn đến mất khả năng cương dương vĩnh viễn.

Tadalafil nên được sử dụng thận trọng trên các bệnh nhân mắc chứng dị dạng dương vật (như gập góc, xơ hoá thể hang, bệnh Peyronie) hoặc các yếu tố nguy cơ dẫn đến cương đau dương vật kéo dài (như thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm, đa u tủy xương hoặc bệnh bạch cầu).

Sử dụng cùng các chất ức chế CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn tadalafil trên những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itroconazole và erythromycin) do đã ghi nhận được sự tăng phơi nhiễm (AUC) tadalafil khi sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*)

Tadalafil và các thuốc rối loạn cương dương khác

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng phối hợp tadalafil với các thuốc ức chế PDE5 khác hoặc các nhóm thuốc điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Cần khuyến cáo bệnh nhân không dùng phối hợp tadalafil với các thuốc này.



Cảnh báo tá dược

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tăng galactose máu bẩm sinh hoặc kén hấp thu glucose và galactose, hoặc có hội chứng thiếu hụt enzym lactase (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

Thuốc có chứa tá dược màu tartrazine lake có thể gây các phản ứng dị ứng.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Tadalafil không có chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

Phụ nữ có thai

Có ít dữ liệu về sử dụng tadalafil trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới thai kì, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*). Để phòng ngừa nguy cơ, nên tránh sử dụng tadalafil trong thai kì.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược lực học/độc tính trên động vật cho thấy tadalafil có khả năng bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ đang bú. Không nên sử dụng tadalafil trong thời kỳ cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên chó cho thấy tadalafil có thể gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Hai nghiên cứu lâm sàng sau đó cho thấy ảnh hưởng này khó xảy ra ở người, mặc dù có sự giảm nồng độ tinh trùng trên một số nam giới (xem phần *Đặc tính dược lực học* và *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng*).

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

Tadalafil gây ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mặc dù tần suất báo cáo biến cố chóng mặt trong các thử nghiệm lâm sàng là tương đương nhau giữa nhóm giả dược và nhóm tadalafil, các bệnh nhân cần nhận thức được phản ứng của cơ thể với tadalafil trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc đề cập dưới đây được thực hiện với tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg. Đối với những nghiên cứu tương tác chỉ sử dụng liều tadalafil 10 mg, không thể loại trừ hoàn toàn các tương tác liên quan đến lâm sàng ở liều cao hơn.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến tadalafil

Các thuốc ức chế cytochrome P450



Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu qua CYP3A4. Khi sử dụng cùng một thuốc ức chế chọn lọc CYP3A4 là ketoconazole (liều 200 mg mỗi ngày), AUC của tadalafil (10 mg) tăng 2 lần và C_{max} tăng 15% so với giá trị AUC và C_{max} khi sử dụng tadalafil đơn độc. Ketoconazole (liều 400 mg mỗi ngày) làm tăng AUC của tadalafil (20 mg) 4 lần và tăng C_{max} 22%. Ritonavir (liều 200 mg x 2 lần/ngày), một thuốc ức chế protease có tác dụng ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng 2 lần AUC của tadalafil (20 mg) nhưng không ảnh hưởng đến C_{max} của thuốc. Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu chưa được thực hiện, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời tadalafil với các thuốc ức chế protease khác như saquinavir và các chất ức chế CYP3A4 khác như erythromycin, clarithromycin, itraconazole và nước ép bưởi chùm, vì các thuốc này được dự đoán sẽ làm tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Do đó, làm tăng tỷ lệ gặp phải các tác dụng không mong muốn được liệt kê ở phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

Các chất vận chuyển

Vai trò của các chất vận chuyển (ví dụ, p-glycoprotein) trong quá trình phân bố tadalafil chưa được xác định. Do đó có tồn tại khả năng tương tác thuốc qua trung gian ức chế chất vận chuyển.

Các chất cảm ứng cytochrome P450

Rifampicin, một chất gây cảm ứng CYP3A4, đã làm giảm AUC của tadalafil khoảng 88% so với giá trị AUC khi sử dụng tadalafil đơn độc (10 mg). Mức giảm AUC này được dự đoán sẽ dẫn đến giảm hiệu quả của tadalafil; mức độ giảm hiệu quả chưa được xác định. Các chất gây cảm ứng CYP3A4 khác như phenobarbital, phenytoin và carbamazepine cũng có thể làm giảm nồng độ tadalafil trong huyết tương.

Ảnh hưởng của tadalafil đến các thuốc khác


Các nitrat

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5, 10 và 20 mg) đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào (xem phần *Chống chỉ định*). Dựa trên kết quả từ một nghiên cứu lâm sàng trên 150 bệnh nhân sử dụng tadalafil liều 20 mg hàng ngày trong 7 ngày và nitroglycerin liều 0,4 mg đặt dưới lưỡi tại các thời điểm khác nhau, tương tác này kéo dài trên 24 giờ và biến mất sau 48 giờ kể từ khi dùng liều tadalafil cuối cùng. Do đó, trên bệnh nhân đã được chỉ định tadalafil (2,5 – 20 mg) và việc sử dụng nitrat là cần thiết trong những tình huống đe dọa tính mạng, cần đợi ít nhất 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng trước khi cân nhắc sử dụng nitrat. Trong trường hợp này, các nitrat cần được sử dụng dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ cùng với biện pháp giám sát huyết động thích hợp.

Các thuốc điều trị tăng huyết áp (bao gồm các thuốc chẹn kênh calci)

Việc sử dụng đồng thời doxazosin (liều 4 và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều đơn 5 mg và 20 mg mỗi ngày) làm tăng đáng kể tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn alpha này. Tác dụng nói trên kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm ngất. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dạng phối hợp này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện với một số lượng nhỏ người tình nguyện khoẻ mạnh, không ghi nhận tương tác như trên đối với alfuzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên,



cần thận trọng khi sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt là trên người cao tuổi. Cần bắt đầu sử dụng thuốc ở liều thấp nhất và hiệu chỉnh liều từ từ.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, khả năng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của tadalafil với các thuốc điều trị tăng huyết áp đã được nghiên cứu. Các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp chính đã được nghiên cứu bao gồm các thuốc chẹn kênh calci (amlodipine), thuốc ức chế men chuyển (ACEi) (enalapril), thuốc chẹn beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazide (bendrofluzide) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (bao gồm nhiều thuốc với các liều dùng khác nhau, dùng đơn độc hoặc phối hợp với thiazide, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha). Tadalafil (liều 10 mg, ngoại trừ các nghiên cứu với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và amlodipin liều 20 mg) không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng với bất kỳ nhóm thuốc nào trong số này. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) đã được kết hợp với số lượng lên tới 4 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp. Trên các bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc điều trị tăng huyết áp, thay đổi huyết áp lưu động có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Trong trường hợp này, các đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt, mức giảm là tối thiểu và tương tự như ở những đối tượng khỏe mạnh. Ở các bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát, mức độ giảm huyết áp lớn hơn, mặc dù mức giảm này không liên quan đến các triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn các đối tượng. Trên các bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc điều trị tăng huyết áp, tadalafil liều 20 mg có thể gây hạ huyết áp, tuy nhiên ảnh hưởng này thường nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng (ngoại trừ trường hợp được ghi nhận với thuốc chẹn alpha đã đề cập trên đây). Phân tích các dữ liệu từ thử nghiệm pha 3 cho thấy không có sự khác biệt về tác dụng không mong muốn trên các bệnh nhân sử dụng tadalafil hoặc không kèm các thuốc điều trị tăng huyết áp. Tuy nhiên, cần tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ hạ huyết áp có thể xuất hiện khi sử dụng đồng thời với các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy khả năng làm tác dụng hạ huyết áp toàn thân giữa thuốc ức chế PDE5 và riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng lâm sàng có lợi của dạng phối hợp này trên các đối tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả tadalafil (xem phần *Chống chỉ định*).

Các thuốc ức chế 5-alpha reductase

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh việc sử dụng đồng thời tadalafil 5 mg với finasterid 5 mg và giả dược với finasterid 5 mg để giảm triệu chứng phì đại tuyến tiền liệt, không ghi nhận các tác dụng không mong muốn mới. Tuy nhiên, do chưa có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức để đánh giá ảnh hưởng của tadalafil khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế 5-alpha reductase (5-ARI), cần thận trọng khi sử dụng phối hợp tadalafil với các thuốc 5-ARI.

Các cơ chất của CYP1A2 (như theophyllin)

Khi sử dụng tadalafil 10 mg cùng với theophyllin (một thuốc ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không phát hiện thấy tương tác dược động học. Tác động dược lực học bất thường duy nhất là tăng nhẹ nhịp tim (3,5 nhịp/phút). Mặc dù



tác động này, khá nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng, cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Ethinylestradiol và terbutaline

Tadalafil đã được chứng minh là có khả năng làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol; ảnh hưởng tương tự có thể xuất hiện với terbutaline đường uống, mặc dù hậu quả lâm sàng của tương tác này chưa được xác định chắc chắn.

Rượu

Nồng độ cồn (nồng độ tối đa trong máu trung bình là 0,08%) không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không ghi nhận sự thay đổi nồng độ tadalafil trong 3 giờ sau khi sử dụng đồng thời với rượu. Rượu đã được sử dụng theo cách thích hợp để tốc độ hấp thu rượu là tối ưu (nhịn đói qua đêm và tiếp tục nhịn ăn cho đến 2 giờ sau khi uống rượu). Tadalafil (20 mg) không làm tăng mức giảm huyết áp trung bình gây ra bởi rượu (0,7 g/kg hoặc xấp xỉ 180 ml rượu [vodka] 40% trên một nam giới nặng 80 kg), tuy nhiên, đã ghi nhận hiện tượng chóng mặt và hạ huyết áp tư thế trên một số người. Khi sử dụng tadalafil cùng với lượng rượu thấp hơn (0,6 kg/g), không ghi nhận hạ huyết áp, đồng thời triệu chứng chóng mặt được ghi nhận với tần suất tương tự như khi chỉ sử dụng rượu. Tadalafil (10 mg) không làm tăng ảnh hưởng của rượu đến khả năng nhận thức.

Các thuốc được chuyển hoá bởi Cytochrome P450

Tadalafil được cho là không gây ức chế hoặc cảm ứng có ý nghĩa lâm sàng đối với sự thanh thải của những thuốc được chuyển hóa bởi các đồng dạng của CYP450. Các nghiên cứu đã xác nhận rằng tadalafil không ức chế hoặc cảm ứng các đồng dạng của CYP450, bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 và CYP2C19.

Các cơ chất của CYP2C9 (như R-warfarin)

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không gây ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đến mức độ phơi nhiễm (AUC) với S-warfarin hoặc R-warfarin (một cơ chất của CYP2C9), đồng thời tadalafil cũng không ảnh hưởng đến mức độ thay đổi thời gian prothrombin gây ra bởi warfarin.

Aspirin

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không làm tăng thời gian chảy máu do acid acetylsalicylic.

Các thuốc điều trị đái tháo đường

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu với các thuốc điều trị đái tháo đường.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn



Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trên các bệnh nhân sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính bao gồm đau đầu, khó tiêu, đau lưng và đau cơ, trong đó, tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi này tăng lên khi tăng liều của tadalafil. Những tác dụng không mong muốn này được ghi nhận là thoáng qua và thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Phần lớn các trường hợp đau đầu được ghi nhận liên quan đến sử dụng tadalafil một lần mỗi ngày xuất hiện trong 10 đến 30 ngày đầu tiên kể từ khi bắt đầu điều trị.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ các báo cáo và từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với 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, một lần mỗi ngày và điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính một lần mỗi ngày.

Tần suất quy ước: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch		Phản ứng quá mẫn	Phù mạch ²
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Đột quy ¹ (bao gồm các biến cố xuất huyết), ngất, cơn thiếu máu não thoáng qua ¹ , đau nửa đầu ² , động kinh ² , mất trí nhớ thoáng qua
Rối loạn mắt		Nhìn mờ, cảm giác được mô tả giống như đau mắt	Giảm thị lực, sưng mí mắt, sung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION) ² , tắc mạch máu võng mạc ²
Rối loạn tai và mê đạo		Ù tai	Mất thính giác đột ngột
Rối loạn tim ¹		Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định ² , loạn nhịp thất ²
Rối loạn mạch	Đỏ bừng	Hạ huyết áp ³ , tăng huyết áp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Nghẹt mũi	Khó thở, chảy máu cam	



Rối loạn hệ tiêu hoá	Khó tiêu	Đau bụng, nôn, buồn nôn, trào ngược dạ dày thực quản	
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban	Mề đay, hội chứng Stevens-Johnson ² , viêm da tróc vảy ² , tăng tiết mồ hôi (đổ mồ hôi)
Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết	Đau lưng, đau cơ và đau chi		
Rối loạn thận và hệ tiết niệu		Tiểu ra máu	
Rối loạn vú và hệ sinh dục		Cương dương kéo dài	Cương đau dương vật kéo dài, chảy máu dương vật, tinh dịch lẫn máu
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc		Đau ngực ¹ , phù ngoại vi, mệt mỏi	Phù mắt ² , ngừng tim đột ngột ^{1,2}

- (1) Hầu hết các bệnh nhân đã có yếu tố nguy cơ tim mạch trước đó (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)
- (2) Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận trong giai đoạn hậu mãi nhưng không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược.
- (3) Thường gặp hơn khi dùng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Tăng nhẹ tỷ lệ bất thường điện tâm đồ, chủ yếu là chậm nhịp xoang, đã được ghi nhận trên những bệnh nhân sử dụng tadalafil một lần mỗi ngày so với giả dược. Hầu hết các bất thường trên điện tâm đồ này không đi kèm với các tác dụng không mong muốn.

Các đối tượng đặc biệt khác

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân trên 65 tuổi để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil được dùng theo yêu cầu để điều trị rối loạn cương dương, tình trạng tiêu chảy được ghi nhận thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil liều 5 mg dùng một lần mỗi ngày để điều trị tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính, chóng mặt và tiêu chảy đã được ghi nhận là thường gặp hơn ở những bệnh nhân trên 75 tuổi.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều



Liều đơn lên tới 500 mg đã được sử dụng trên những người khỏe mạnh và liều lặp lại lên tới 100 mg đã được sử dụng cho các bệnh nhân. Các biến cố bất lợi ghi nhận được là tương tự như khi sử dụng các mức liều thấp hơn.

Xử trí

Trong trường hợp quá liều, cần áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ chuẩn. Thẩm tách máu đóng góp không đáng kể vào việc loại bỏ tadalafil.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: G04BE08

Cơ chế tác dụng:

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, thuận nghịch với guanosine monophosphate vòng (cGMP) - đặc hiệu với phosphodiesterase type 5 (PDE5). Khi kích thích tình dục gây giải phóng oxid nitric tại chỗ, sự ức chế PDE5 của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP tại thể hang. Điều này dẫn đến giãn cơ trơn và tăng lưu lượng máu vào các mô dương vật, do đó, gây ra sự cương cứng. Tadalafil không thể hiện tác dụng trong điều trị rối loạn cương dương khi không có kích thích tình dục.

Đặc tính dược lực học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tadalafil có tác dụng ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một enzyme có mặt ở cơ trơn thể hang, cơ trơn nội tạng và mạch máu, cơ vân, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác dụng của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterase khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterase khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn > 10.000 lần so với các enzym PDE1, PDE2 và PDE4, là những enzyme có ở tim, não, mạch máu, gan và các cơ quan khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn > 10.000 lần so với PDE3, một enzym có ở tim và mạch máu. Tính chọn lọc của thuốc trên PDE5 so với PDE3 có ý nghĩa quan trọng vì PDE3 là một enzyme liên quan đến sự co bóp của tim. Ngoài ra, hoạt tính của tadalafil lên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, một enzyme có ở giác mạc và tham gia vào quá trình truyền đạt tín hiệu hình ảnh. Hoạt tính tadalafil trên PDE5 mạnh hơn >10.000 lần so với các enzyme từ PDE7 đến PDE10.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Sử dụng tadalafil trên người khỏe mạnh không tạo ra sự khác biệt đáng kể so với giả dược về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở trạng thái nằm ngửa (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 1,6 và 0,8 mmHg), huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương ở trạng thái đứng (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 0,2 và 4,6 mmHg) và không ảnh hưởng đáng kể đến nhịp tim.

Trong một nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của tadalafil đến thị giác, không phát hiện sự suy giảm khả năng phân biệt màu sắc (xanh da trời/xanh lá cây), sử dụng thử nghiệm 100 màu Farnsworth-Munsell. Phát hiện này phù hợp với ái lực thấp của tadalafil trên PDE6 so với PDE5. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp thay đổi khả năng nhận biết màu sắc đã được ghi nhận là hiếm gặp (< 0,1%).

Ba nghiên cứu đã được thực hiện trên nam giới để đánh giá tác động tiềm ẩn của tadalafil đến quá trình sinh tinh với liều hàng ngày 10 mg (trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng) và 20 mg



(trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng và một nghiên cứu kéo dài 9 tháng). Hai trong số ba nghiên cứu này đã ghi nhận sự giảm số lượng và mật độ tinh trùng liên quan đến sử dụng tadalafil nhưng được dự đoán không có ý nghĩa lâm sàng. Những thay đổi này không đi kèm với sự thay đổi các thông số khác như khả năng di chuyển, hình thái của tinh trùng và hormon kích thích nang trứng (FSH).

Rối loạn cương dương

Ba nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện trên 1054 bệnh nhân tại cộng đồng để xác định thời gian đáp ứng với tadalafil. Tadalafil đã chứng minh tác dụng cải thiện đáng kể chức năng cương dương và khả năng có quan hệ tình dục thành công trong thời gian lên tới 36 giờ sau khi dùng thuốc, cũng như khả năng đạt được và duy trì trạng thái cương dương để quan hệ tình dục thành công so với giả dược bắt đầu từ thời điểm 16 phút sau khi dùng thuốc.

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần được thực hiện trên 186 bệnh nhân bị rối loạn cương dương thứ phát sau chấn thương tủy sống (142 người sử dụng tadalafil, 44 người sử dụng giả dược) tadalafil đã cải thiện đáng kể chức năng cương dương dẫn đến tỷ lệ thành công trung bình trên mỗi đối tượng bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil 10 hoặc 20 mg (liều linh hoạt, theo yêu cầu) là 48% so với 17% của giả dược.

Tadalafil với liều từ 2 đến 100 mg đã được đánh giá trong 16 nghiên cứu lâm sàng trên 3250 bệnh nhân bị rối loạn cương dương ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng), bệnh nguyên, độ tuổi (từ 21-86 tuổi) và chủng tộc. Hầu hết bệnh nhân đã mắc rối loạn cương dương trong thời gian ít nhất là 1 năm. Trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả trên quần thể bao gồm tất cả các nhóm bệnh nhân nói trên, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil cải thiện khả năng cương dương của họ so với 35% ở nhóm giả dược. Ngoài ra, các bệnh nhân mắc rối loạn cương dương ở tất cả các mức độ nghiêm trọng đều báo cáo rằng chức năng cương dương được cải thiện khi dùng tadalafil (tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân rối loạn cương dương nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 86%, 83% và 72% so với tỷ lệ tương ứng ở nhóm giả dược là 45%, 42% và 19%). Trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả chính, tỷ lệ có quan hệ tình dục thành công ở nhóm bệnh nhân dùng tadalafil là 75% trong khi tỷ lệ này ở nhóm giả dược là 32%.

Trẻ em

Một nghiên cứu đơn lẻ đã được thực hiện ở những trẻ em mắc chứng Loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD) trong đó, không thấy bằng chứng về hiệu quả của tadalafil. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, song song có đối chứng với giả dược, chia làm 3 nhánh liên quan tadalafil đã được tiến hành ở 331 bé trai từ 7 – 14 tuổi mắc chứng loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD) đang được điều trị đồng thời với corticoid. Nghiên cứu bao gồm giai đoạn mù đôi kéo dài 48 tuần trong đó bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg hoặc giả dược, sử dụng hàng ngày. Tadalafil không cho thấy sự hiệu quả trong việc làm chậm sự suy giảm khả năng vận động khi được đo bằng chỉ tiêu chính trong phép đo khoảng cách đi bộ 6 phút (6 minute walk distance – 6MWD): Thay đổi trung bình bình phương nhỏ nhất (LS) trong 6MWD sau 48 tuần là -51,0 mét (m) ở nhóm giả dược, so với -64,7 m ở nhóm tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) và -59,1 m ở nhóm tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Ngoài ra, không thấy có bằng chứng về hiệu quả từ bất kỳ phân tích thứ cấp nào được thực hiện trong nghiên cứu này. Các kết quả tổng thể về



tính an toàn từ nghiên cứu này phù hợp với thông tin về tính an toàn của tadalafil và các biến cố bất lợi dự kiến ở nhóm trẻ em mắc chứng loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD) đang sử dụng corticoid.

Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã miễn trừ trách nhiệm nộp các kết quả nghiên cứu liên quan đến điều trị rối loạn cương dương trên tất cả các phân nhóm trẻ em. Xem phần *Liều dùng, cách dùng* để có thêm thông tin về việc sử dụng thuốc trên trẻ em.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Tadalafil được hấp thu nhanh sau khi uống và thời gian trung bình để thuốc đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) là 2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của tadalafil sau khi uống chưa được xác định.

Tốc độ và mức độ hấp thu của tadalafil không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó tadalafil có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Thời điểm dùng thuốc (buổi sáng so với buổi tối) không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là khoảng 63 l, cho thấy tadalafil được phân bố vào các mô. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương được liên kết với protein. Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng đến tỷ lệ liên kết với protein.

Dưới 0,0005% liều dùng xuất hiện trong tinh dịch của những người khỏe mạnh.

Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi đồng dạng cytochrom P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là methylcatechol glucuronide. Hoạt tính của chất chuyển hóa này kém hơn ít nhất 13.000 lần so với hoạt tính của tadalafil lên PDE5. Do đó, chất này được cho là không thể hiện hoạt tính có ý nghĩa lâm sàng tại khoảng nồng độ ghi nhận được trong điều trị.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình đường uống của tadalafil là 2,5 lít/giờ và thời gian bán thải trung bình là 17,5 giờ ở những người khỏe mạnh.

Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính, phần lớn qua phân (khoảng 61% liều dùng) và một phần ít hơn qua nước tiểu (khoảng 36% liều dùng).

Tuyến tính/ không tuyến tính

Dược động học của tadalafil trên người khỏe mạnh tuyến tính theo liều và thời gian. Trong khoảng liều từ 2,5 đến 20 mg, mức độ phơi nhiễm (AUC) tăng tuyến tính theo liều. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được trong 5 ngày sau khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Đặc điểm dược động học trên quần thể bệnh nhân mắc rối loạn cương dương tương tự như trên quần thể không mắc rối loạn này.

Dược động học trên một số nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi



Độ thanh thải của tadalafil dùng đường uống trên người cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên) thấp hơn, dẫn đến mức độ phơi nhiễm (AUC) cao hơn 25% so với người khỏe mạnh từ 19 đến 45 tuổi. Ảnh hưởng của tuổi không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải hiệu chỉnh liều.

Suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng liều đơn tadalafil (5 đến 20 mg), mức độ phơi nhiễm tadalafil (AUC) tăng khoảng gấp đôi ở những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine từ 51 đến 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinine từ 31 đến 50 ml/phút) và trên những người suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách máu. Trên các bệnh nhân thẩm tách máu, C_{max} cao hơn 41% so với các đối tượng khỏe mạnh. Thẩm tách máu đóng góp không đáng kể vào quá trình thải trừ tadalafil.

Suy gan

Mức phơi nhiễm tadalafil (AUC) trên các đối tượng suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh A và B) tương tự như trên người khỏe mạnh khi dùng một liều 10 mg. Có ít dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C). Nếu chỉ định tadalafil, bác sĩ điều trị cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ trên từng trường hợp cụ thể. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng tadalafil một lần mỗi ngày trên bệnh nhân suy gan. Nếu tadalafil được kê đơn mỗi ngày một lần, bác sĩ điều trị cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ của từng cá nhân. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng tadalafil với liều cao hơn 10 mg trên bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân đái tháo đường

Mức phơi nhiễm tadalafil (AUC) trên các bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với giá trị AUC trên người tình nguyện khỏe mạnh. Sự khác biệt này không dẫn đến việc phải hiệu chỉnh liều.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản.

Chưa có bằng chứng về khả năng gây dị tật thai nhi, độc tính với phôi hoặc bào thai trên chuột cống hoặc chuột nhắt được dùng tadalafil với liều lên tới 1000 mg/ngày. Trong một nghiên cứu đánh giá sự phát triển trước và sau sinh ở chuột cống, liều cao nhất không ghi nhận độc tính là 30 mg/kg/ngày. Trên chuột cống mang thai, AUC ước tính cho dạng tự do của tadalafil tại mức liều này cao hơn khoảng 18 lần so với AUC khi dùng trên người tại mức liều 20 mg.

Không thấy có sự suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái. Khi dùng liều tadalafil hàng ngày trong vòng từ 6 đến 12 tháng với liều 25 mg/kg/ngày ở chó (dẫn đến mức phơi nhiễm cao hơn ít nhất gấp 3 lần trở lên [khoảng 3,7-18,6] so với ở người được dùng một liều 20 mg), biểu mô ống sinh tinh bị thoái hóa dẫn đến giảm khả năng sinh tinh ở một số chú chó. Xem thêm phần *Độc tính dược lực học*.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ (Alu/Alu) x 4 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA
112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh
ĐT: 1800 8150
Fax: 028 38368437

Ngày 07 tháng 09 năm 2023
Giám đốc cơ sở sản xuất thuốc



DS. Dương Đình Sơn