



Tờ hướng dẫn sử dụng

DRILLMEN 10

Tadalafil 10 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 2 viên

Hộp 1 vỉ x 4 viên

Hộp 1 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ x 8 viên

Hộp 1 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ x 10 viên

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên màu vàng, hình tam giác bo tròn góc

THÀNH PHẦN: Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Tadalafil

10 mg

Thành phần tá dược:

Mannitol, low-substituted hydroxypropyl cellulose, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, Opadry II 32K620005 Yellow.

Vừa đủ

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 phải có hoạt động kích thích tình dục.
- Không có chỉ định tadalafil cho phụ nữ.

LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG: Dùng đường uống

- Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành:

Liều dùng khuyến cáo là 10 mg, dùng trước khi dự định sinh hoạt tình dục, uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Ở những bệnh nhân dùng tadalafil 10 mg không mang lại hiệu quả thỏa đáng, có thể thử dùng liều 20 mg. Dùng tadalafil ít nhất 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục.

Số lần sử dụng thuốc tối đa là 1 lần/ngày.

Tadalafil 10 mg và 20 mg được dùng trước khi dự định sinh hoạt tình dục và không khuyến cáo sử dụng hàng ngày

Ở những bệnh nhân sử dụng thường xuyên tadalafil (ít nhất 2 lần/tuần), chế độ liều dùng 1 lần/ngày với liều thấp nhất nên được cân nhắc theo sự lựa chọn của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ. Ở những bệnh nhân này, liều khuyến cáo là 5 mg, uống 1 lần/ngày vào cùng một thời điểm trong ngày. Liều có thể giảm xuống 2,5 mg 1 lần/ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá nhân

Định kỳ đánh giá lại sự phù hợp của chế độ liều sử dụng hàng ngày.



- Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

*** Bệnh nhân cao tuổi**

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

*** Bệnh nhân suy thận**

Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hay trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng, tadalafil 10 mg là liều dùng tối đa được khuyến cáo.

Không khuyến cáo dùng liều 2,5 mg hoặc 5 mg tadalafil 1 lần/ngày để điều trị rối loạn cương dương ở bệnh nhân suy thận nặng.

*** Bệnh nhân suy gan**

Để điều trị rối loạn cương dương, liều khuyến cáo là 10 mg tadalafil, dùng trước khi dự định sinh hoạt tình dục, uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Các dữ liệu về an toàn của tadalafil trên bệnh nhân suy gan nặng (Child - Pugh nhóm C) còn hạn chế; nếu kê đơn, bác sĩ cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho bệnh nhân suy gan.

Liều dùng 1 lần/ngày điều trị rối loạn cương dương chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan; do đó, nếu kê đơn, bác sĩ cần phải cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp.

*** Bệnh nhân đái tháo đường**

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

*** Trẻ em**

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil có biểu hiện làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Điều này có thể do tác động cộng hợp của các nitrat và tadalafil trên chu trình nitric oxid/cGMP. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng đồng thời tadalafil với bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào.
- Không sử dụng tadalafil cho bệnh nhân tim mạch nam mà hoạt động tình dục không được khuyến khích. 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 tim mạch sau đây không được đưa vào trong 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.
 - + Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định hoặc đau thắt ngực xảy ra trong khi quan hệ tình dục.
 - + Bệnh nhân bị suy tim độ 2 hoặc nặng hơn theo hệ thống phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York trong vòng 6 tháng trước.
 - + Bệnh nhân bị loạn nhịp tim không kiểm soát, hạ huyết áp (< 90/50 mmHg) hoặc tăng huyết áp không kiểm soát.
 - + Bệnh nhân đột quỵ trong vòng 6 tháng trước.

- Tadalafil chống chỉ định cho bệnh nhân mất thị giác một bên mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể trước đây có hay không liên quan đến sự phơi nhiễm chất ức chế PDE5.
- Chống chỉ định dùng đồng thời các chất ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với các chất kích thích guanylate cyclase như riociguat, vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

- Trước khi điều trị với tadalafil

Cần phải khai thác bệnh sử và khám thực thể để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định các nguyên nhân tiềm ẩn kèm theo trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị rối loạn cương dương nào, bác sĩ cần lưu ý đến 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, do đó làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat.

Việc đánh giá rối loạn cương dương nên bao gồm việc xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và phương pháp điều trị thích hợp sau khi đánh giá y tế thích hợp. Hiện nay, không biết tadalafil có hiệu quả trên những bệnh nhân đã phẫu thuật vùng chậu hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để không bảo tồn thần kinh hay không.

- Tim mạch

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng bao gồm: nhồi máu cơ tim, đột tử do bệnh tim, đau thắt ngực không ổn định, rối loạn nhịp thất, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường và/hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng. Hầu hết các bệnh nhân được báo cáo về những biến cố này đều đã có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, không thể xác định chắc chắn các biến cố có liên quan trực tiếp đến những yếu tố nguy cơ này, tadalafil, hoạt động tình dục hay sự kết hợp của những yếu tố này hoặc các yếu tố khác.

Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc hạ huyết áp, tadalafil có thể làm giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị hàng ngày với tadalafil, nên cân nhắc điều chỉnh liều của thuốc hạ huyết áp.

Dùng đồng thời thuốc chẹn alpha-1 với tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân. Vì vậy, không khuyến cáo dùng đồng thời tadalafil và doxazosin.

- Thị lực

Các khiếm khuyết về thị giác, bao gồm bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch (CSCR) và các trường hợp NAION đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác. Hầu hết các trường hợp CSCR đều tự khỏi sau khi ngừng tadalafil. Về NAION, các phân tích dữ liệu quan sát cho thấy nguy cơ mắc NAION cấp tính tăng lên ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi tiếp xúc với tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Trong trường hợp khiếm khuyết thị giác đột ngột, suy giảm thị lực và/hoặc biến dạng thị giác, bệnh nhân nên ngừng dùng tadalafil và tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

- Giảm hoặc mất thính lực đột ngột

Các trường hợp mất thính lực đột ngột đã được báo cáo sau khi sử dụng tadalafil. Mặc dù các yếu tố nguy cơ khác xuất hiện trong một số trường hợp (như tuổi tác, đái tháo đường, tăng huyết áp và tiền sử mất thính lực), bệnh nhân nên ngừng sử dụng tadalafil và tìm kiếm sự chăm sóc y tế kịp thời trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

- Suy gan

Các dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của việc dùng tadalafil đơn liều cho bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C) còn hạn chế. Nếu có chỉ định kê đơn cho bệnh nhân này, bác sĩ cần phải cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp.

- Sự cương cứng và biến dạng giải phẫu dương vật

Bệnh nhân bị cương cứng kéo dài từ 4 giờ trở lên, cần được trợ giúp y tế ngay lập tức. Nếu chứng cương dương vật không được điều trị ngay, có thể tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương cứng.

Tadalafil nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gấp góc, bệnh xơ thể hang hay bệnh Peyronie) hoặc bệnh nhân có những bệnh lý dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy, bệnh bạch cầu).

- Sử dụng cùng các thuốc ức chế CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn tadalafil cho bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (như ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol và erythromycin) do AUC của tadalafil tăng khi dùng phối hợp với các thuốc này.

- Tadalafil và các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác

Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp tadalafil với các chất ức chế PDE5 khác hoặc các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó, khuyến cáo không nên dùng phối hợp tadalafil với các loại thuốc này..

- Cảnh báo tá dược

+ Sản phẩm chứa mannitol: Có thể gây tác dụng nhuận tràng nhẹ.

+ Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Không có chỉ định tadalafil cho phụ nữ

Phụ nữ mang thai

Hiện chưa có nhiều dữ liệu về việc sử dụng tadalafil ở phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự mang thai, sự phát triển của phôi hay bào thai, quá trình sinh nở hoặc sau sinh. Thận trọng khi sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai, tốt hơn là tránh dùng.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu về dược lực học/độc tính ở động vật cho thấy tadalafil được bài tiết vào sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ đang bú mẹ. Không nên sử dụng tadalafil trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng đã được ghi nhận khi thử nghiệm trên chó cho thấy làm suy giảm khả năng sinh sản. Hai nghiên cứu lâm sàng tiếp theo cho thấy tác động này không chắc chắn xảy ra ở người, mặc dù nồng độ tinh trùng quan sát thấy giảm ở một số nam giới.

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

Tadalafil có tác động không đáng kể trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ các báo cáo về chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và tadalafil là tương tự như nhau, nhưng bệnh nhân nên biết có phản ứng như thế nào với tadalafil trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Nhiều nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg được mô tả dưới đây. Trong các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ sử dụng tadalafil liều 10 mg, không thể loại trừ hoàn toàn các tương tác có ý nghĩa lâm sàng ở liều cao hơn.

- Tác động của các thuốc khác đối với tadalafil

Các chất ức chế Cytochrome P450

Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP3A4. Chất ức chế chọn lọc CYP3A4 - ketoconazol (liều 200 mg mỗi ngày) khi dùng phối hợp với tadalafil làm tăng gấp đôi AUC và 15% C_{max} của tadalafil 10 mg so với khi sử dụng đơn độc tadalafil. Ketoconazol (liều 400 mg mỗi ngày) làm tăng 4 lần AUC và 22% C_{max} của tadalafil 20 mg.

Ritonavir, một chất ức chế protease (liều 200 mg x 2 lần/ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, và CYP2D6, làm tăng 2 lần AUC mà không có thay đổi về C_{max} của tadalafil 20 mg. Mặc dù các tương tác cụ thể chưa được nghiên cứu, nhưng cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các protease khác như saquinavir và chất ức chế CYP3A4 khác như erythromycin, clarithromycin, itraconazol và nước ép bưởi với tadalafil vì có thể làm tăng nồng độ của tadalafil trong huyết tương. Do đó, tần suất các tác dụng không mong muốn cũng có thể tăng.

Hệ vận chuyển

Vai trò của các chất vận chuyển (như p - glycoprotein) trong việc phân hủy tadalafil chưa được biết rõ. Vì vậy, có khả năng xảy ra tương tác thuốc do ức chế chất vận chuyển.

Các chất cảm ứng Cytochrome P450

Một chất cảm ứng CYP3A4, rifampicin, làm giảm AUC của tadalafil tới 88% so với khi sử dụng đơn độc tadalafil 10 mg. Việc giảm AUC có thể làm giảm tác dụng của tadalafil, tuy nhiên, mức độ giảm chưa xác định. Các chất cảm ứng CYP3A4 khác như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin cũng có thể làm giảm nồng độ của tadalafil trong huyết tương.

- Ảnh hưởng của tadalafil đối với những thuốc khác

Các nitrat

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5 mg, 10 mg và 20 mg) đã được chứng minh làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang dùng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào. Dựa trên kết quả của một thử nghiệm lâm sàng, trong đó 150 đối tượng được chỉ định dùng liều hàng ngày tadalafil 20 mg trong 7 ngày và 0,4 mg

nitroglycerin đặt dưới lưỡi tại các thời điểm khác nhau, sự tương tác thuốc kéo dài trên 24 giờ và không còn phát hiện sau 48 tiếng từ khi uống tadalafil liều cuối cùng. Vì vậy, trong trường hợp bệnh nhân đã sử dụng tadalafil (2,5 mg - 20 mg) và việc sử dụng các nitrat được cho là giải pháp cần thiết trong tình huống đe dọa tính mạng, cần ít nhất 48 tiếng sau liều sử dụng tadalafil cuối cùng trước khi xem xét sử dụng nitrat. Trong những trường hợp như vậy, nitrat chỉ nên được sử dụng với sự giám sát y tế chặt chẽ và theo dõi huyết động thích hợp.

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

Việc sử dụng đồng thời doxazosin (4 và 8 mg mỗi ngày) với tadalafil (liều 5 mg dùng hàng ngày và liều đơn 20 mg) làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn alpha này một cách đáng kể. Tác động này kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm ngất. Vì vậy, phối hợp này không được khuyến cáo.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện trên một số ít người tình nguyện khỏe mạnh, những tác dụng này chưa được báo cáo với alfuzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân đang dùng bất cứ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt là với người cao tuổi. Nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất và điều chỉnh tăng dần.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, khả năng tadalafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp cũng đã được khảo sát. Các nhóm thuốc hạ huyết áp chính đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc ức chế kênh calci (amlodipin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (enalapril), thuốc ức chế thụ thể beta - adrenergic (metoprolol), lợi tiểu thiazid (bendrofluzid) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (bao gồm các loại và liều khác nhau, dùng đơn chất hay phối hợp với các thiazid, thuốc ức chế kênh calci, thuốc chẹn beta, và/hoặc thuốc chẹn alpha). Sử dụng tadalafil 10 mg (ngoại trừ các thử nghiệm với các chất ức chế thụ thể angiotensin II và amlodipin sử dụng liều tadalafil 20 mg) không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với bất kỳ nhóm nào kể trên. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil 20 mg đã được nghiên cứu kết hợp với 4 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp. Ở những đối tượng dùng nhiều loại thuốc hạ huyết áp, sự dao động về huyết áp thoáng qua xuất hiện có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt thì việc hạ huyết áp tối thiểu và tương tự như ở người khỏe mạnh. Đối tượng nghiên cứu có huyết áp không được kiểm soát thì mức giảm sẽ lớn hơn, mặc dù mức giảm này không liên quan đến các triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn đối tượng. Bệnh nhân sử dụng đồng thời tadalafil 20 mg với các loại thuốc hạ huyết áp có thể gây hạ huyết áp, thường giảm nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng (trừ trường hợp thuốc chẹn alpha). Phân tích dữ liệu ở pha 3 của các thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có sự khác nhau về tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân dùng tadalafil có hoặc không cùng với các thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, cần phải có lời khuyên thích hợp cho bệnh nhân về khả năng về khả năng có thể xảy ra hạ huyết áp khi dùng đồng thời tadalafil với các thuốc hạ huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân tăng khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế PDE5 với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng về

lợi ích lâm sàng của sự kết hợp này trong quần thể nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil.

Các chất ức chế 5- α reductase

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh tadalafil 5 mg dùng cùng finasterid 5 mg với giả được dùng cùng finasterid 5 mg trong việc giảm các triệu chứng tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, không có tác dụng không mong muốn mới nào được xác định. Tuy nhiên, vì chưa có nghiên cứu hoàn thiện đánh giá tương tác giữa tadalafil và các chất ức chế 5- α reductase (5-ARI) nên thận trọng khi dùng đồng thời tadalafil với các 5-ARI.

Các cơ chất CYP1A2 (như theophylline)

Trong nghiên cứu dược lý lâm sàng, khi dùng tadalafil 10 mg cùng với theophyllin (chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) không thấy có tương tác dược động học. Tác dụng dược lực học duy nhất là nhịp tim tăng nhẹ (3,5 nhịp/phút). Mặc dù tác động này không đáng kể và không gây ảnh hưởng rõ rệt trên lâm sàng ở thử nghiệm này, cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Ethinylestradiol và terbutaline

Tadalafil đã được chứng minh làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol; kết quả tương tự đối với terbutalin đường uống, mặc dù không chắc chắn có tác động trên lâm sàng.

Rượu

Nồng độ cồn (nồng độ tối đa trung bình trong máu là 0,08%) không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với tadalafil (10 mg và 20 mg). Ngoài ra, không có thay đổi nào về nồng độ của tadalafil sau 3 giờ dùng thuốc đồng thời với rượu. Thử nghiệm đã dùng theo cách làm tăng tối đa tốc độ hấp thu rượu (nhịn ăn qua đêm và không ăn gì trong 2 giờ sau khi uống rượu). Tadalafil 20 mg không làm tăng thêm mức độ hạ huyết áp trung bình do rượu (nam giới 80 kg uống với lượng 0,7 g/kg hoặc khoảng 180 mL rượu vodka 40%), quan sát thấy có chóng mặt tư thế và hạ huyết áp tư thế đứng ở một vài đối tượng nghiên cứu. Khi sử dụng tadalafil chung với một lượng rượu nhỏ (0,6 g/kg), không thấy có hạ huyết áp và chóng mặt xảy ra với tần suất như khi chỉ uống rượu. Tác động của rượu đối với chức năng nhận thức không thay đổi khi dùng cùng tadalafil 10 mg.

Các thuốc chuyển hóa bởi Cytochrome P450

Tadalafil không gây ra sự ức chế hay cảm ứng có ý nghĩa lâm sàng độ thanh thải của các thuốc chuyển hóa bởi các CYP450. Các nghiên cứu đã khẳng định rằng tadalafil không ức chế hay cảm ứng các CYP450 bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, và CYP2C19.

Các cơ chất CYP2C9 (như R-warfarin)

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng khi sử dụng chung với S-warfarin hoặc R-warfarin (cơ chất của CYP2C9) và không ảnh hưởng đến sự thay đổi thời gian prothrombin do warfarin tạo ra.

Aspirin

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do acid acetyl salicylic tạo ra.

Các thuốc điều trị đái tháo đường

Các nghiên cứu cụ thể về tương tác với các thuốc trị đái tháo đường chưa được thực hiện.

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**Tóm tắt sơ lược về tính an toàn**

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo ở bệnh nhân dùng tadalafil là nhức đầu, khó tiêu, đau lưng và đau cơ, tần suất gặp phải tăng khi liều dùng tăng. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thoáng qua và thường nhẹ hoặc trung bình. Phần lớn các trường hợp đau đầu khi dùng tadalafil 1 lần/ngày trong vòng 10 đến 30 ngày đầu tiên kể từ khi bắt đầu điều trị.

Bảng tóm tắt về tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng giả được (bao gồm tổng cộng 8.022 bệnh nhân sử dụng tadalafil và 4.422 bệnh nhân dùng giả được) được liệt kê trong bảng dưới đây.

Các loại tần suất được xác định theo quy ước như sau: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa biết
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>				
		Các phản ứng quá mẫn cảm	Phù mạch ²	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>				
	Đau đầu	Chóng mặt	Đột quy ¹ (bao gồm hiện tượng xuất huyết), ngất, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua ¹ , đau nửa đầu ² , động kinh ² , chứng mất trí nhớ thoáng qua.	
<i>Rối loạn mắt</i>				
		Nhìn mờ Những cảm giác được mô tả như đau tại mắt	Khiếm khuyết thị giác, sưng mí mắt, xung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không viêm động mạch phía trước (NAION) ² , tắc mạch võng mạc.	Bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch
<i>Rối loạn tai và tai trong</i>				
		Ù tai	Mất thính lực đột ngột	

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Chưa biết
<i>Rối loạn tim¹</i>				
		Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định ² , loạn nhịp thất ²	
<i>Rối loạn hệ mạch</i>				
	Đỏ mặt	Hạ huyết áp ³ , tăng huyết áp		
<i>Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>				
	Ngạt mũi	Khó thở, chảy máu cam		
<i>Rối loạn hệ tiêu hóa</i>				
	Chứng khó tiêu	Đau bụng, buồn nôn, nôn, trào ngược dạ dày thực quản		
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>				
		Phát ban	Chứng mày đay, hội chứng Stevens - Johnson ² , viêm da tróc vảy ² , tăng tiết mồ hôi	
<i>Rối loạn xương, mô liên kết và mô cơ xương</i>				
	Đau lưng, chứng đau cơ, đau các đầu xương			
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				
		Tiểu ra máu		
<i>Rối loạn bài tiết sữa và hệ sinh sản</i>				
		Cương dương kéo dài	Chứng cương dương, chảy máu ở dương vật, máu trong tinh dịch	
<i>Rối loạn chung và tình trạng đường dừng tại chỗ</i>				
		Đau ngực ¹ , phù ngoại vi, mệt mỏi	Phù mắt ² , tử vong do ngừng tim đột ngột ^{1, 2}	

(1) Hầu hết các bệnh nhân đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước.

(2) Các tác dụng không mong muốn được báo cáo qua theo dõi hậu mãi không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng kiểm chứng giả dược.

(3) Được ghi nhận thường xuyên hơn ở bệnh nhân dùng tadalafil khi đã uống các thuốc hạ huyết áp.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Có sự tăng nhẹ tỉ lệ bất thường trên điện tâm đồ, chủ yếu là nhịp tim chậm xoang, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với tadalafil 1 lần/ngày so với giả dược. Hầu hết các bất thường trên điện tâm đồ không liên quan đến tác dụng không mong muốn.

Các quần thể đặc biệt khác

Dữ liệu ở bệnh nhân trên 65 tuổi dùng tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng, để điều trị rối loạn cương dương còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil được dùng theo yêu cầu để điều trị rối loạn cương dương, tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Những liều đơn cho đến 500 mg tadalafil đã được thử nghiệm trên người khỏe mạnh và liều nhiều lần mỗi ngày lên đến 100 mg đã được dùng cho bệnh nhân. Các tác dụng không mong muốn xảy ra cũng tương tự như khi dùng liều thấp hơn.

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn cần được thực hiện tùy theo yêu cầu. Thăm tách máu góp phần không đáng kể vào việc thải trừ tadalafil.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm Dược lý: Nhóm tiết niệu, thuốc dùng điều trị rối loạn cương dương

Mã ATC: G04BE08.

Cơ chế tác dụng

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc có hồi phục guanosin monophosphat vòng (cGMP) - đặc hiệu trên phosphodiesterase type 5 (PDE5). Khi kích thích tình dục dẫn đến phóng thích nitric oxid tại chỗ, sự ức chế PDE5 do tác động của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Điều này dẫn đến giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào mô dương vật, từ đó tạo ra sự cương cứng. Tadalafil không có tác dụng điều trị rối loạn cương dương khi không có kích thích tình dục.

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, tạng, cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn trên các phosphodiesterase khác. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh gấp hơn 10.000 lần so với 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 mạnh gấp hơn 10.000 lần so với PDE3 là men tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc của PDE5 so với PDE3 rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp 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 có vai trò tải nạp hình ảnh. Tadalafil có tác động mạnh hơn trên PDE5 gấp hơn 10.000 lần so với các men từ PDE7 đến PDE10.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Tadalafil dùng cho 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 đo ở tư thế nằm ngửa (mức giảm tối đa trung bình tương ứng là 1,6/0,8 mmHg), huyết áp tâm thu và tâm trương đo ở tư thế đứng (mức giảm tối đa trung bình tương ứng 0,2/4,6 mmHg) và không có thay đổi đáng kể về nhịp tim.

Trong một nghiên cứu nhằm đánh giá tác động của tadalafil trên thị giác, bằng thử nghiệm Farnsworth - Munsell 100 màu sắc, không thấy có rối loạn về phân biệt màu sắc (xanh dương /xanh lục). Phát hiện này phù hợp với ái lực thấp của tadalafil đối với PDE6 so với PDE5. Trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng, báo cáo về sự thay đổi thị giác về màu sắc rất hiếm (< 0,1%).

Ba nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân nam để đánh giá khả năng ảnh hưởng đến sự sinh tinh của tadalafil 10 mg (nghiên cứu trong 6 tháng) và tadalafil 20 mg (nghiên cứu trong 6 tháng và 9 tháng) với liều uống hàng ngày. Hai trong ba nghiên cứu này cho thấy có giảm số lượng và nồng độ tinh trùng liên quan tới điều trị tadalafil nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Những tác động này không liên quan tới sự thay đổi của các thông số khác như khả năng vận động, hình thái và FSH.

Rối loạn cương dương

Ba nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện trên 1.054 bệnh nhân tại nhà nhằm xác định khoảng thời gian có đáp ứng của tadalafil. Tadalafil đã được chứng minh có ý nghĩa thống kê trong việc cải thiện chức năng cương dương, khả năng quan hệ tình dục thành công đến 36 giờ sau khi dùng thuốc, cũng như có khả năng đạt được và duy trì cương dương để quan hệ tình dục thành công so với giả dược sớm nhất là 16 phút sau khi dùng thuốc.

Trong một nghiên cứu 12 tuần thực hiện trên 186 bệnh nhân (142 người dùng tadalafil, 44 người dùng giả dược) bị rối loạn cương dương thứ phát do tổn thương tủy sống, tadalafil giúp cải thiện chức năng cương dương đáng kể, mang lại tỉ lệ thành công ở những bệnh nhân điều trị với tadalafil 10 mg hoặc 20 mg (liều điều chỉnh theo nhu cầu) là 48% so với 17% ở nhóm sử dụng giả dược.

Tadalafil với các liều từ 2 đến 100 mg đã được đánh giá trong 16 thử nghiệm lâm sàng có 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 chủng tộc khác nhau. Đa số bệnh nhân báo cáo có rối loạn cương dương tối thiểu trong 1 năm. Trong các nghiên cứu hiệu quả ban đầu trên dân số nói chung, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil đã cải thiện chức năng cương dương so với 35% ở nhóm dùng giả dược. Ngoài ra, những bệnh nhân có rối loạn cương dương với các mức độ nặng khác nhau đã báo cáo khả năng cương cứng được cải thiện khi sử dụng tadalafil (lần lượt là 86%, 83%, và 72% ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng so tương ứng so với 45%, 42% và 19% ở nhóm dùng giả dược). Trong các nghiên cứu hiệu quả ban đầu, 75% các lần quan hệ tình dục thành công khi sử dụng tadalafil so với 32% ở nhóm dùng giả dược.

Để đánh giá tadalafil 1 lần/ngày với liều 2,5 mg, 5 mg và 10 mg, 3 nghiên cứu lâm sàng ban đầu được tiến hành trên 853 bệnh nhân ở nhiều độ tuổi khác nhau (từ 21-82 tuổi) và nhiều chủng tộc khác nhau bị rối loạn cương dương ở nhiều mức độ (nhẹ, trung bình, nặng) với các nguyên

nhân khác nhau. Trong hai nghiên cứu về hiệu quả trên dân số nói chung, tỷ lệ quan hệ tình dục thành công trung bình trên mỗi đối tượng là 57% và 67% đối với tadalafil 5 mg, 50% đối với tadalafil 2,5 mg so với 31% và 37% ở nhóm giả dược. Trong nghiên cứu ở những bệnh nhân bị rối loạn cương dương thứ phát do đái tháo đường, tỷ lệ quan hệ tình dục thành công trung bình trên mỗi đối tượng lần lượt là 41% và 46% đối với tadalafil 5 mg và 2,5 mg so với 28% ở nhóm giả dược. Hầu hết các bệnh nhân trong ba nghiên cứu này là những người đáp ứng điều trị theo yêu cầu trước đó với các chất ức chế PDE5. Trong một nghiên cứu tiếp theo, 217 bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc ức chế PDE5 được chọn ngẫu nhiên dùng tadalafil 5 mg, 1 lần/ngày hoặc giả dược. Tỷ lệ quan hệ tình dục thành công trung bình trên mỗi đối tượng là 68% đối với bệnh nhân dùng tadalafil so với 52% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trẻ em

Cơ quan y tế Châu Âu đã bỏ quy định nộp kết quả nghiên cứu ở tất cả các nhóm trẻ em trong điều trị rối loạn cương dương.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Tadalafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương (C_{max}) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của tadalafil đường 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 uống cùng hoặc không cùng thức ăn. Thời điểm sử dụng thuốc (buổi sáng so với buổi tối) không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Phân bố thuốc

Thể tích phân bố trung bình của thuốc khoảng 63 lít, chứng tỏ tadalafil được phân bố đến các mô. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương gắn với các protein. Sự gắn với protein không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận.

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

Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hóa này có tác động kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil đối với PDE5. Do đó, xem như không có tác dụng lâm sàng ở nồng độ chất chuyển hóa được quan sát.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình khi sử dụng bằng đường uống của tadalafil là 2,5 lít/giờ và thời gian bán thải trung bình là 17,5 giờ trên 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 dùng) và lượng ít hơn trong nước tiểu (khoảng 36% liều dùng).

Tuyến tính/ Phi tuyến tính

Dược động học của tadalafil trên những người khỏe mạnh tuyến tính theo thời gian và liều lượng. Trong khoảng liều từ 2,5 đến 20 mg, AUC sẽ tăng tỉ lệ thuận với liều dùng. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 5 ngày khi dùng thuốc 1 lần/ngày. Dược động

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy thận

Trong một thử nghiệm lâm sàng về dược lực học sử dụng liều đơn tadalafil (5 - 20 mg), AUC gần gấp đôi ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine là 51 đến 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinine là 31 đến 50 ml/phút) và ở bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo. Ở những bệnh nhân thăm phân máu, C_{max} cao hơn 41% so với người khỏe mạnh. Thăm phân máu tác động không đáng kể đối với thải trừ tadalafil.

Suy gan

AUC của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh nhóm A và B) tương đương với AUC của người khỏe mạnh khi sử dụng liều 10 mg. Các dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C) còn hạn chế. Khi kê đơn tadalafil cho những bệnh nhân này, cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng tadalafil 1 lần/ngày cho bệnh nhân suy gan. Nếu tadalafil được kê đơn 1 lần/ngày, cần cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10 mg cho bệnh nhân suy gan

Bệnh nhân đái tháo đường

AUC của tadalafil ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với AUC của người bình thường khỏe mạnh. Tuy vậy, sự khác biệt này không cần phải điều chỉnh liều dùng.

CÁC DỮ LIỆU 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 thông thường về an toàn dược lý học, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản.

Không có bằng chứng về khả năng gây quái thai, độc trên phôi hay độc trên bào thai ở chuột nhắt và chuột cống với liều lên tới 1.000 mg tadalafil/kg/ngày. Trong một nghiên cứu về phát triển trước và sau khi sinh ở chuột, liều không ghi nhận tác dụng là 30 mg/kg/ngày. Đối với chuột có thai, AUC của thuốc dạng tự do ở liều này xấp xỉ 18 lần AUC của người ở liều 20 mg. Không có sự suy giảm khả năng sinh sản ở chuột nhắt đực và cái.

Ở chó, sử dụng tadalafil mỗi ngày từ 6 đến 12 tháng với liều 25 mg/kg/ngày hoặc cao hơn (AUC cao hơn ít nhất 3 lần, dao động trong khoảng từ 3,7-18,6 lần so với người dùng liều đơn 20 mg) có sự suy thoái biểu mô ống sinh tinh dẫn đến giảm khả năng sinh tinh ở một vài con chó

BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

Sản phẩm của: CÔNG TY CỔ PHẦN TRAPHACO

75 Yên Ninh - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại liên hệ: 18006612

Sản xuất tại: CÔNG TY TNHH TRAPHACO HƯNG YÊN

Thôn Bình Lương - Xã Tân Quang - Huyện Văn Lâm - Tỉnh Hưng Yên

