



II. TIÊU BAN DƯỢC LÝ



6. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx}IMANZ SPEEDY

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

1. Thành phần công thức thuốc:

Thành phần hoạt chất:	Hàm lượng
Tadalafil	20 mg
Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Cellulose microcrystalline (pH101), Copovidon (Plasdon S630), Crospovidon, Magnesi stearat, Natri lauryl sulfat, Hydroxypropyl methylcellulose 606 và 615, Polyethylen glycol 6000, Talc, màu Brilliant Blue FCF Lake, Titan dioxid.	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu xanh, hình tròn, nhân bên trong màu trắng.

3. Chỉ định:

Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành. Để đạt được hiệu quả trong điều trị rối loạn cương dương cần phải có kích thích tình dục.

Không chỉ định Imanz speedy cho phụ nữ.

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1 Cách dùng:

Dùng theo đường uống. Nên uống ít nhất 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục, có thể uống cùng hoặc cách xa bữa ăn. Hiệu quả của thuốc có thể kéo dài tới 36 giờ sau khi uống.

4.2. Liều dùng:

Liều dùng cho nam giới trưởng thành bị rối loạn cương dương:

Uống 1 viên/lần, tối đa 1 lần/ngày.

Áp dụng cho nam giới trưởng thành khi liều Tadalafil 10mg không đạt hiệu quả hữu hiệu.

Không nên sử dụng liên tục hàng ngày.

Liều dùng cho đối tượng đặc biệt:

Đối với bệnh nhân nam cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

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

Không dùng tadalafil liều 20mg cho bệnh nhân suy thận nặng.

Đối với bệnh nhân nam suy gan: Để điều trị rối loạn cương dương bằng cách sử dụng Tadalafil theo yêu cầu, liều Tadalafil được khuyến nghị là 10 mg uống trước khi dự kiến

hoạt động tình dục và có hoặc không có thức ăn. Có rất ít dữ liệu lâm sàng về độ an toàn của Tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Loại C); nếu được kê đơn, bác sĩ kê đơn phải thực hiện đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá nhân. Không có dữ liệu sẵn có về việc dùng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho 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 kê đơn, bác sĩ kê đơn phải thực hiện đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá nhân.

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

Đối với trẻ em: Không sử dụng Tadalafil ở trẻ em để điều trị rối loạn cương dương.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định sử dụng Tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào. Trong các nghiên cứu lâm sàng, Tadalafil đã cho thấy làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat. Điều này được cho là do tác dụng kết hợp của nitrat và tadalafil trên con đường oxid nitric/cGMP.

Không được sử dụng Tadalafil ở nam giới mắc bệnh tim mà hoạt động tình dục không được khuyến khích. Các bác sĩ nên xem xét nguy cơ tiềm ẩn về tim khi hoạt động tình dục ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch từ trước.

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

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày qua.
- Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định hoặc đau thắt ngực xảy ra khi quan hệ tình dục.
- Bệnh nhân bị suy tim độ 2 hoặc cao hơn theo Hiệp hội Tim mạch New York trong 6 tháng qua.
- Bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim không kiểm soát được, hạ huyết áp (< 90/50 mm Hg) hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được.
- Bệnh nhân bị đột quy trong vòng 6 tháng qua.

Tadalafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION), bất kể giai đoạn này có liên quan hay không với việc tiếp xúc với chất ức chế PDE5 trước đó.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, bao gồm Tadalafil, với các chất kích thích guanylate cyclase, như riociguat, bị chống chỉ định vì có thể dẫn đến tụt huyết áp có triệu chứng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Trước khi điều trị bằng Tadalafil

Cần phải khai thác bệnh sử và khám thực thể để chẩn đoán rối loạn chức năng cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính 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 rối loạn cương dương nào, bác sĩ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì có một mức độ nguy cơ về tim liên quan đến hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua và do đó làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat.

Việc đánh giá rối loạn cương dương nên bao gồm việc xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và xác định phương pháp điều trị thích hợp sau khi đánh giá y tế thích hợp. Người ta không biết liệu Tadalafil có hiệu quả ở những bệnh nhân đã trải qua 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 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 các biến cố này đều đã có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch. Tuy nhiên, không thể xác định chắc chắn liệu những sự kiện này có liên quan trực tiếp đến những yếu tố nguy cơ này, với Tadalafil, với hoạt động tình dục, hoặc với sự kết hợp của những yếu tố này hoặc các yếu tố khác.

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha1, sử dụng đồng thời Tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân. Không nên kết hợp Tadalafil và Doxazosin.

Thị lực

Các khiếm khuyết về thị giác, bao gồm Bệnh màng đệm huyết thanh trung ương (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 Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (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. Vì điều này có thể liên quan đến tất cả bệnh nhân tiếp xúc với Tadalafil, bệnh nhân nên được khuyên rằng 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 thính lực hoặc mất thính lực đột ngột

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

Suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nặng, liều khuyến cáo tối đa là 10 mg.

Không dùng tadalafil liều 20mg cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan (Tadalafil 10 mg và 20 mg)

Có rất ít dữ liệu lâm sàng về sự an toàn của việc sử dụng Imanz speedy liều đơn ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Loại C). Nếu **Imanz speedy** được kê đơn, bác sĩ kê đơn phải thực hiện đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá nhân.

Hội chứng Priapism (Cương cứng kéo dài) và biến dạng giải phẫu của dương vật

Những bệnh nhân bị cương cứng kéo dài từ 4 giờ trở lên nên được hướng dẫn tìm kiếm sự trợ giúp y tế ngay lập tức. Nếu chứng cương đau dương vật không được điều trị ngay lập tức, có thể dẫn đến tổn thương mô dương vật và mất hiệu lực vĩnh viễn.

Imanz speedy, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu dương vật (chẳng hạn như gập góc, xơ hóa thể hang hoặc bệnh Peyronie) hoặc ở những bệnh nhân có các tình trạng có thể khiến họ mắc chứng cương đau dương vật (như thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu).

Sử dụng với thuốc ức chế CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn **Imanz speedy** cho bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole và erythromycin), vì đã thấy tăng phơi nhiễm Tadalafil (AUC) nếu kết hợp các sản phẩm thuốc này.

Imanz speedy và các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác

Tính an toàn và hiệu quả của việc kết hợp **Imanz speedy** và các chất ức chế PDE5 khác hoặc các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Bệnh nhân nên được thông báo không dùng **Imanz speedy** trong những sự kết hợp như vậy.

Thận trọng tá dược

Imanz speedy có chứa lactose monohydrat, nên bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của chứng không dung nạp galactose, thiếu enzym lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Imanz speedy không được chỉ định cho phụ nữ do đó không chỉ định thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú.

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng Tadalafil ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy có hại trực tiếp hoặc gián tiếp ảnh hưởng đến quá trình mang thai, sự phát triển của phôi/thai nhi, quá trình sinh nở hoặc phát triển sau sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng **Imanz speedy** trong thời kỳ mang thai.

Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật cho thấy Tadalafil có bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ đang bú. Không nên sử dụng **Imanz speedy** trong thời gian cho con bú.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Imanz speedy có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Mặc dù tần suất báo cáo chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và Tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng là tương tự nhau, nhưng bệnh nhân nên biết họ phản ứng như thế nào với Tadalafil trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện với Tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg, như được chỉ ra dưới đây. Đối với những nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ sử dụng liều

Tadalafil 10 mg, không thể loại trừ hoàn toàn các tương tác có ý nghĩa lâm sàng ở liều cao hơn.

Tác dụng của các chất khác lên Tadalafil

Thuốc ức chế Cytochrome P450

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazol (200 mg mỗi ngày), tăng nồng độ Tadalafil (10 mg) (AUC) gấp 2 lần và Cmax lên 15%, so với giá trị AUC và Cmax của Tadalafil đơn thuần.

Ketoconazol (400 mg mỗi ngày) làm tăng nồng độ Tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 4 lần và Cmax lên 22%. Ritonavir, một chất ức chế protease (200 mg hai lần mỗi ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng mức tiếp xúc với Tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 2 lần mà không thay đổi Cmax. Mặc dù các tương tác cụ thể chưa được nghiên cứu, các chất ức chế protease khác, như saquinavir và các chất ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazol và nên thận trọng khi dùng chung nước ép bưởi vì chúng có thể làm tăng nồng độ Tadalafil trong huyết tương. Do đó, tỷ lệ các phản ứng bất lợi được liệt kê trong phần 10 (Tác dụng không mong muốn) có thể tăng lên.

Chất vận chuyển

Vai trò của các chất vận chuyển (ví dụ p-glycoprotein) trong việc phân hủy Tadalafil vẫn chưa được biết rõ. Vì vậy, có khả năng xảy ra tương tác thuốc qua trung gian ức chế các chất vận chuyển.

Chất cảm ứng Cytochrome P450

Một chất cảm ứng CYP3A4, Rifampicin, làm giảm AUC của Tadalafil tới 88%, so với giá trị AUC của Tadalafil đơn thuần (10 mg). Sự giảm phơi nhiễm này có thể được dự đoán là sẽ làm giảm hiệu quả của Tadalafil; mức độ giảm hiệu quả vẫn chưa được biết.

Các chất gây cảm ứng CYP3A4 khác, chẳng hạn như Phenobarbital, Phenytoin và Carbamazepin, cũng có thể làm giảm nồng độ Tadalafil trong huyết tương.

Tác dụng của Tadalafil đối với các sản phẩm thuốc khác

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 nitrat. Do đó, chống chỉ định sử dụng **Imanz speedy** cho những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào. Dựa trên kết quả của một nghiên cứu lâm sàng trong đó 150 đối tượng nhận liều Tadalafil 20 mg hàng ngày trong 7

ngày và 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi vào nhiều thời điểm khác nhau, sự tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và không còn được phát hiện khi 48 giờ trôi qua sau đó. Do đó, ở một bệnh nhân được kê bất kỳ liều Tadalafil nào (2,5 mg - 20 mg), trong đó việc sử dụng nitrat được coi là cần thiết về mặt y tế trong tình huống đe dọa tính mạng, thì phải trôi qua ít nhất 48 giờ sau liều Tadalafil cuối cùng trước khi xem xét sử dụng nitrat. Trong những trường hợp như vậy, nitrat chỉ nên được sử dụng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và theo dõi huyết động thích hợp.

Thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm thuốc chẹn kênh canxi)

Việc sử dụng đồng thời Doxazosin (4 và 8 mg mỗi ngày) và Tadalafil (liều 5 mg mỗi ngày và 20 mg như một liều duy nhất) làm tăng đáng kể tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn alpha này. Tác dụng này kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm ngất. Vì vậy, sự kết hợp này không được khuyến khích.

Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc được thực hiện ở một số ít người tình nguyện khỏe mạnh, những tác dụng này không được báo cáo với Alfuzosin hoặc Tamsulosin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng Tadalafil ở những bệnh nhân được điều trị bằng bất kỳ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt là ở người cao tuổi. Việc điều trị nên được bắt đầu với liều lượng tối thiểu và điều chỉnh dần 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 đã được kiểm tra. Các nhóm thuốc hạ huyết áp chính đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc chẹn kênh canxi (Amlodipin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (Enalapril), thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic (Metoprolol), thuốc lợi tiểu Thiazid (Bendrofluazid) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (nhiều loại và liều lượng khác nhau, riêng lẻ hoặc kết hợp

phối hợp với thiazid, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha). Tadalafil (10 mg, ngoại trừ các nghiên cứu với thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II và Amlodipin trong đó sử dụng liều 20 mg) không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với bất kỳ nhóm nào trong số này.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, Tadalafil (20 mg) đã được nghiên cứu kết hợp với tối đa 4 nhóm thuốc hạ huyết áp. Ở những đối tượng dùng nhiều loại thuốc hạ huyết áp, huyết áp lưu động những thay đổi dường như liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Về vấn đề này, những đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt thì mức giảm ở mức tối thiểu và tương tự như ở những người khỏe mạnh. Ở những đối tượng

nguyên cứu mà huyết áp không được kiểm soát, 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. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc hạ huyết áp, Tadalafil 20 mg có thể làm giảm huyết áp, nói chung tình trạng này (ngoại trừ thuốc chẹn alpha - xem ở trên) là nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng. Phân tích dữ liệu thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3 cho thấy không có sự khác biệt về tác dụng phụ 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 về khả năng giảm huyết áp khi họ được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân bổ sung khi thuốc 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 thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng thuận lợi của sự kết hợp trong dân số được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời Riociguat với thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả Tadalafil.

Chất ức chế 5- α reductase

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh Tadalafil 5 mg dùng chung với Finasteride 5 mg với giả dược cộng với finasteride 5 mg trong việc làm giảm các triệu chứng BPH, không có phản ứng bất lợi mới nào được xác định. Tuy nhiên, do nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc-thuốc đánh giá tác dụng của Tadalafil và thuốc ức chế 5- α reductase (5-ARI) chưa được thực hiện, nên cần thận trọng khi dùng chung Tadalafil với 5-ARI.

Chất nền CYP1A2 (ví dụ theophylline)

Khi dùng Tadalafil 10 mg với Theophyllin (một chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không có tương tác dược động học. Tác dụng dược lực học duy nhất là nhịp tim tăng nhẹ (3,5 bpm). Mặc dù tác dụng này không đáng kể và không có ý nghĩa lâm sàng trong nghiên cứu này nhưng cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Ethinylestradiol và Terbutalin.

Tadalafil đã được chứng minh là làm tăng sinh khả dụng đường uống của Ethinylestradiol; sự gia tăng tương tự có thể xảy ra khi dùng Terbutalin đường uống, mặc dù hậu quả lâm sàng của việc này là không chắc chắn.

Rượu bia

Nồng độ cồn (nồng độ tối đa trung bình trong máu là 0,08%) không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với Tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không thấy có sự thay đổi nào về nồng độ Tadalafil sau 3 giờ dùng chung với rượu.

Rượu được sử dụng theo cách để tối đa hóa tốc độ hấp thụ rượu (nhịn ăn qua đêm và không ăn gì cho đến 2 giờ sau khi uống rượu). Tadalafil (20 mg) không làm tăng thêm mức giảm huyết áp trung bình do rượu gây ra (0,7 g/kg hoặc khoảng 180 ml rượu 40% [vodka] ở nam giới nặng 80 kg), nhưng ở một số đối tượng, chóng mặt tư thế và hạ huyết áp thể đứng đã xảy ra ở một số đối tượng được quan sát. Khi dùng Tadalafil với liều lượng rượu thấp hơn (0,6 g/kg), không thấy hạ huyết áp và chóng mặt xảy ra với tần suất tương tự như khi chỉ dùng rượu. Tác dụng của rượu đối với chức năng nhận thức không được tăng cường bởi Tadalafil (10 mg).

Thuốc chuyển hóa qua Cytochrome P450

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

Chất nền CYP2C9 (ví dụ R-warfarin)

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng khi tiếp xúc (AUC) với S-warfarin hoặc R-warfarin (cơ chất của CYP2C9), Tadalafil cũng không ảnh hưởng đến những thay đổi về thời gian prothrombin do warfarin gây ra.

Aspirin

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

Sản phẩm thuốc trị đái tháo đường

Các nghiên cứu tương tác cụ thể với các thuốc điều trị đái tháo đường chưa được tiến hành.

9.2. 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 hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất ở những bệnh nhân dùng Tadalafil để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là đau đầu, khó tiêu,

đau lưng và đau cơ, trong đó tỷ lệ mắc bệnh tăng lên khi tăng liều Tadalafil. Các phản ứng bất lợi được báo cáo là thoáng qua và thường ở mức độ nhẹ hoặc trung bình. Phần lớn các cơn đau đầu được báo cáo khi dùng Tadalafil liều một lần mỗi ngày xảy ra trong vòng 10 đến 30 ngày đầu tiên kể từ khi bắt đầu điều trị.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi quan sát được từ báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng 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 và một lần mỗi ngày cũng như điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính một lần mỗi ngày.

Quy ước tần suất: Rất phổ biến ($\geq 1/10$), Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), Hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), Rất hiếm ($<1/10.000$) và Không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rất phổ biến	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm	Rất hiếm
Rối loạn hệ thống miễn dịch				
		Phản ứng quá mẫn	Phù mạch	
Rối loạn hệ thần kinh				
	Đau đầu	Chóng mặt	Đột quỵ ¹ (bao gồm cả các biến cố xuất huyết), Ngất, Các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua ¹ , Chứng đau nửa đầu ² , Co giật ² , Chứng mất trí nhớ thoáng qua.	

Rối loạn thị giác				
		Tầm nhìn mờ, Cảm giác được mô tả là đau mắt	Khiếm khuyết trường thị giác, Sung mí mắt, Tăng huyết kết mạch, Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION) ² , Tắc mạch máu võng mạc ²	Huyết thanh trung tâm. Bệnh màng đệm võng mạc
Rối loạn tai và mê cung				
		Ù tai	Mất thính lực đột ngột	
Rối loạn tim mạch ¹				
		Nhịp tim nhANH. Đánh trống ngực	Nhồi máu cơ tim. Đau thắt ngực không ổn định ² , Rối loạn nhịp thất ²	
Rối loạn mạch máu				
	Đỏ bừng	Huyết áp thấp ³ . Tăng huyết áp		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất				
	Nghẹt mũi	Khó thở.		

		Chảy máu cam		
Rối loạn tiêu hóa				
	Khó tiêu	Đau bụng, Nôn mửa, Buồn nôn, Trào ngược dạ dày thực quản		
Rối loạn da và mô dưới da				
		Phát ban	Mày đay, Hội chứng Stevens- Johnson². Viêm da tróc vảy² Đỏ mề hời.	
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương				
	Đau lưng. Đau cơ. Đau ở tứ chi.			
Rối loạn thận và tiết niệu				
		Tiểu ra máu		
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				
		Cương cứng kéo dài	Cương cứng không tự chủ kéo dài (Priapism). Xuất huyết dương vật. Tĩnh trùng máu	
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc				
		Đau ngực¹,	Phù mắt²	

		Phù ngoại biên, Một mỗi	Đột tử do bệnh tim ^{1,2}	
--	--	----------------------------	--------------------------------------	--

- (1) Hầu hết bệnh nhân đều có sẵn các yếu tố nguy cơ tim mạch.
- (2) Giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường đã báo cáo các phản ứng bất lợi không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng với giả dược.
- (3) Báo cáo thường gặp hơn khi dùng Tadalafil cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc hạ huyết áp.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Tỷ lệ bất thường trên điện tâm đồ cao hơn một chút, chủ yếu là nhịp tim chậm xoang, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng Tadalafil một lần/ngày so với giả dược. Hầu hết những bất thường trên ECG này không liên quan đến các phản ứng bất lợi.

Các quần thể đặc biệt khác

Dữ liệu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi dùng Tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị rối loạn cương dương hoặc điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng dùng Tadalafil 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. Trong các thử nghiệm lâm sàng với Tadalafil 5 mg uống một lần/ngày để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, chóng mặt và tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 75 tuổi.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1 Quá liều

Liều đơn lên tới 500 mg đã được dùng cho người khỏe mạnh và nhiều liều hàng ngày lên tới 100 mg đã được dùng cho bệnh nhân. Các tác dụng phụ tương tự như những tác dụng phụ được thấy ở liều thấp hơn.

11.2 Xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn nếu cần. Chạy thận nhân tạo góp phần không đáng kể vào việc loại bỏ Tadalafil.

12. Đặc tính dược lực học

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

Mã ATC: G04BE08.

Cơ chế hoạt động

Tadalafil là một chất ức chế chọn lọc, thuận nghịch đối với phosphodiesterase đặc hiệu guanosine monophosphate vòng (cGMP) loại 5 (PDE5). Khi kích thích tình dục gây ra sự giải phóng oxit nitric cục bộ, sự ức chế PDE5 của Tadalafil sẽ làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Điều này dẫn đến sự thư giãn của cơ trơn và dòng máu chảy vào các mô dương vật, từ đó tạo ra sự cương cứng. Tadalafil không có tác dụng điều trị rối loạn cương dương ở nam giới thiếu kích thích tình dục.

Tác dụng dược lực học

Các nghiên cứu in vitro đã chỉ ra rằng Tadalafil là chất ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một enzyme được tìm thấy trong cơ trơn thể hang, cơ trơn mạch máu và nội tạng, cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác dụng của Tadalafil đối với PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterase khác. Tadalafil có tác dụng đối với PDE5 mạnh hơn >10.000 lần so với các enzyme PDE1, PDE2 và PDE4 được tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan, và các cơ quan khác. Tadalafil có tác dụng đối với PDE5 mạnh hơn >10.000 lần so với PDE3, một loại enzyme được tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc của PDE5 so với PDE3 rất quan trọng vì PDE3 là một enzyme liên quan đến sự co bóp của tim.

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

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Tadalafil dùng cho người khỏe mạnh không tạo ra sự khác biệt đáng kể so với giả dược về huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế nằm (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 1,6/0,8mmHg), huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế đứng (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 0,2/4,6mmHg) và nhịp tim không thay đổi đáng kể.

Trong một nghiên cứu nhằm đánh giá tác động của Tadalafil lên thị lực, người ta không phát hiện thấy sự suy giảm khả năng phân biệt màu sắc (xanh dương/xanh lục) bằng phép thử Farnsworth-Munsell 100-hue. Phát hiện này phù hợp với ái lực thấp của Tadalafil đối với PDE6 so với PDE5. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, báo cáo về những thay đổi trong khả năng nhận biết màu sắc rất hiếm (<0,1%).

Ba nghiên cứu đã được thực hiện ở nam giới để đánh giá tác động tiềm ẩn đối với quá trình sinh tinh của Tadalafil 10mg (một nghiên cứu kéo dài 6 tháng) và 20mg (một nghiên cứu kéo dài 6 tháng và một nghiên cứu kéo dài 9 tháng) được dùng hàng ngày. Trong hai nghiên

cứu này, người ta quan sát thấy sự giảm số lượng và nồng độ tinh trùng liên quan đến việc điều trị bằng Tadalafil mà không chắc có ý nghĩa lâm sàng. Những tác động này không liên quan đến những thay đổi trong các thông số khác, chẳng hạn như khả năng vận động, hình thái và FSH.

Rối loạn cương dương

Ba nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện trên 1054 bệnh nhân tại nhà để xác định khoảng thời gian đáp ứng với Tadalafil theo yêu cầu. Tadalafil đã chứng minh sự cải thiện đáng kể về mặt thống kê về chức năng cương dương và khả năng quan hệ tình dục thành công tới 36 giờ sau khi dùng thuốc, cũng như khả năng của bệnh nhân đạt được và duy trì sự cương cứng để giao hợp thành công so với giả dược sớm nhất là 16 phút sau khi dùng thuốc.

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

Tadalafil ở liều từ 2 đến 100 mg đã được đánh giá trong 16 nghiên cứu lâm sàng với 3250 bệnh nhân, bao gồm cả những bệnh nhân bị rối loạn cương dương ở nhiều mức độ nghiêm trọng khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng), nguyên nhân, độ tuổi (từ 21-86 tuổi) và chủng tộc. Hầu hết bệnh nhân đều báo cáo rối loạn cương dương trong thời gian ít nhất 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 khả năng cương cứng của họ so với 35% khi dùng giả dược. Ngoài ra, những bệnh nhân bị rối loạn cương dương ở mọi mức độ nghiêm trọng đều báo cáo khả năng cương cứng được cải thiện khi dùng Tadalafil (86%, 83%, và 72% ở mức độ nhẹ, trung bình và nặng tương ứng so với 45%, 42% và 19% ở nhóm dùng giả dược). Trong các nghiên cứu hiệu quả ban đầu, 75% số lần thử giao hợp đã thành công ở những bệnh nhân được điều trị bằng Tadalafil so với 32% ở bệnh nhân dùng giả dược.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thụ

Tadalafil được hấp thu dễ dàng sau khi uống và nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương quan sát được (C_{max}) đạt được ở thời điểm trung bình 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 (sáng và tối) không có tác dụng lâm sàng liên quan đến tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình khoảng 63 lít, cho thấy Tadalafil được phân bố vào các mô. Ở nồng độ điều trị, 94% Tadalafil trong huyết tương liên kết với protein. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng khi chức năng thận bị suy giảm.

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

Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi đồng phân cytochrome P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hóa này có tác dụng kém hơn ít nhất 13.000 lần so với Tadalafil đối với PDE5. Do đó, người ta cho rằng nó không có tác dụng lâm sàng ở nồng độ chất chuyển hóa quan sát được.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình qua đường uống của Tadalafil là 2,5 l/giờ và thời gian bán hủy trung bình là 17,5 giờ ở người khỏe mạnh.

Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính, chủ yếu qua phân (khoảng 61% liều dùng) và ở mức độ thấp hơn qua nước tiểu (khoảng 36% liều dùng).

Tuyến tính/Phi tuyến tính

Dược động học của Tadalafil ở người khỏe mạnh là tuyến tính theo thời gian và liều lượng. Trong khoảng liều từ 2,5 đến 20 mg, nồng độ (AUC) tăng tỷ lệ thuận với liều dùng. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày sau khi dùng liều một lần mỗi ngày.

Dược động học được xác định bằng cách tiếp cận bệnh nhân rối loạn cương dương tương tự như dược động học ở những đối tượng không bị rối loạn cương dương.

Quần thể đặc biệt

Người già

Những người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên) có độ thanh thải Tadalafil qua đường uống thấp hơn, dẫn đến mức phơi nhiễm (AUC) cao hơn 25% so với những người khỏe mạnh từ 19 đến 45 tuổi. Ảnh hưởng của tuổi tác này không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải điều chỉnh liều.

Suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng Tadalafil liều duy nhất (5 đến 20 mg), nồng độ Tadalafil (AUC) gần gấp đôi ở những người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51 đến 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin 31 đến 50 ml/phút) và ở những đối tượng mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo. Ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo, Cmax cao hơn 41% so với người khỏe mạnh. Chạy thận nhân tạo góp phần không đáng kể vào việc loại bỏ Tadalafil.

Suy gan

Mức tiếp xúc với Tadalafil (AUC) ở những người bị suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh loại A và B) tương đương với mức tiếp xúc ở những người khỏe mạnh khi dùng liều 10 mg. Dữ liệu lâm sàng về độ an toàn của Tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) còn hạn chế. Nếu Tadalafil được kê đơn, bác sĩ kê đơn phải thực hiện đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá nhân. Không có dữ liệu sẵn có về việc dùng Tadalafil một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy gan. Nếu Tadalafil được kê đơn một lần mỗi ngày, bác sĩ kê đơn phải thực hiện đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá nhân. Không có dữ liệu sẵn có về việc dùng liều cao hơn 10 mg Tadalafil cho bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân tiểu đường

Mức tiếp xúc với Tadalafil (AUC) ở bệnh nhân tiểu đường thấp hơn khoảng 19% so với giá trị AUC ở người khỏe mạnh. Sự khác biệt về mức độ phơi nhiễm này không cần thiết phải điều chỉnh liều.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 01, 02, 05 vỉ x 04 viên, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.
- *Hạn dùng:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất
- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VITYT HẢI DƯƠNG

Địa điểm sản xuất: Nhà máy HDPHARMA EU-

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VITYT HẢI DƯƠNG

Đ/c: Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường Cẩm Thượng,

TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương

ĐT: 0220.3853848

