

R<sub>x</sub> Thuốc kê đơn

## HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC MEGAFIL 10 TABLET



- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

### 1. Tên thuốc: MEGAFIL 10 TABLET

### 2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

*Hoạt chất:* Tadalafil 10 mg

*Tá dược:* lactose monohydrat, microcystallin cellulose (101), dibasic calci phosphat dihydrat, croscarmellose natri, povidon (K-30), polyethylen glycol 400, polysorbat 80, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, microcrystallin cellulose (102), magnesi Stearat, opadry II 85G52259 (Yellow), instacoat universal (White) [IC-U-1308], nước tinh khiết\*.

\* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

### 3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

**Mô tả:** Viên nén bao phim hình chữ nhật, màu vàng, hai mặt lõm, một mặt có khắc chữ ACME, một mặt có khía.

### 4. Chỉ định

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

Để tadalafil có hiệu quả, cần phải có kích thích tình dục.

Không sử dụng cho phụ nữ.

### 5. Cách dùng, liều dùng

#### Liều dùng

*Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành*

Thông thường, liều khuyến cáo là 10 mg uống trước khi sinh hoạt tình dục và có thể uống cùng thức ăn hoặc không.

Ở những bệnh nhân không tạo ra đáp ứng đủ khi dùng liều tadalafil 10 mg, có thể thử liều 20 mg.

Có thể uống ít nhất 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục.

Tần suất dùng thuốc tối đa là 1 lần/ngày.

Tadalafil 10 mg và 20 mg được dự định sử dụng trước khi dự kiến sinh hoạt tình dục và không được khuyến khích sử dụng liên tục hàng ngày.



Ở những bệnh nhân sử dụng tadalafil thường xuyên (tức là, ít nhất hai lần mỗi tuần), chế độ một lần mỗi ngày thì liều tadalafil thấp nhất có thể được coi là phù hợp, dựa trên lựa chọn của bệnh nhân và đánh giá của nhân viên y tế.

Ở những bệnh nhân này, liều khuyến cáo là 5 mg uống mỗi ngày một lần vào khoảng cùng thời gian trong ngày. Liều có thể giảm xuống 2,5 mg mỗi ngày một lần dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Sự phù hợp của việc tiếp tục sử dụng chế độ hàng ngày nên được đánh giá lại định kỳ.

### Đối tượng đặc biệt

#### *Người cao tuổi*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi

#### *Suy thận*

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng, 10 mg là liều tối đa được khuyến cáo để điều trị theo yêu cầu. Liều dùng một lần một ngày không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng.

#### *Suy gan*

Để điều trị rối loạn cương dương sử dụng tadalafil theo yêu cầu, liều tadalafil được khuyến cáo là 10 mg trước khi dự định sinh hoạt tình dục và sử dụng cùng thức ăn hoặc không. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế về sự an toàn của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Class C); nếu được kê đơn, cần đánh giá lợi ích/nguy cơ trên bệnh nhân. Không có dữ liệu có sẵn về việc sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho bệnh nhân suy gan. Liều dùng một lần một ngày của tadalafil để điều trị rối loạn cương dương chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan; do đó, nếu được kê đơn, cần đánh giá lợi ích/nguy cơ.

#### *Bệnh nhân đái tháo đường*

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

#### *Trẻ em*

Không có việc sử dụng tadalafil có liên quan đến trẻ em đối với việc điều trị rối loạn cương dương.

### Cách dùng

Dùng đường uống.

### **6. Chống chỉ định**

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc nhóm nitrat. Điều này được cho là kết quả từ tác dụng kết hợp của các thuốc nhóm nitrat và tadalafil đối với con đường nitric oxid/cGMP. Do đó, chống chỉ định việc sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ thuốc nhóm nitrat nào.

Tadalafil, không được sử dụng ở nam giới bị bệnh tim, những người không được khuyến khích hoạt động tình dục. Nhân viên y tế nên xem xét nguy cơ bệnh tim tiềm ẩn đối với hoạt động tình dục ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch từ trước.

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

- bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày qua
- bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hoặc đau thắt ngực xảy ra trong quan hệ tình dục
- bệnh nhân bị suy tim cấp độ 2 theo Hiệp hội Tim mạch New York trong 6 tháng qua,
- bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim không kiểm soát, hạ huyết áp (<90/50 mm Hg) hoặc tăng huyết áp không kiểm soát được,
- bệnh nhân bị đột quỵ 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 do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể tập này có liên quan hay không với việc sử dụng thuốc ức chế PDE5 trước đó.

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

## **7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

### Trước khi điều trị bằng tadalafil

Cần kiểm tra tiền sử và thể chất để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định nguyên nhân tiềm ẩn trước khi xem xét điều trị.

Trước khi bắt đầu bất kỳ điều trị rối loạn cương dương, nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có một mức độ rủi ro trên tim liên quan đến hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua và do đó làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc nhóm nitrat.

Việc đánh giá rối loạn chức năng cương dương bao gồm xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và xác định phương pháp điều trị thích hợp sau khi đánh giá y tế. Chưa 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 không triệt căn.

### 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 trong các nghiên cứu sau lưu hành và/hoặc trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Hầu hết các bệnh nhân gặp những biến cố này đã được báo cáo là có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, không thể khẳng định chắc chắn liệu các biến cố này có liên quan trực

tiếp đến các yếu tố nguy cơ này hay không, liên quan đến tadalafil, liên quan đến hoạt động tình dục hay do kết hợp giữa các yếu tố này hoặc các yếu tố khác.

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

#### Tâm nhìn

Ảnh hưởng đến thị giác và các trường hợp NAION đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng tadalafil và các thuốc ức chế PDE5 khác. Các phân tích dữ liệu quan sát cho thấy tăng nguy cơ NAION cấp tính ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi dùng tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Vì điều này có thể liên quan đến tất cả các bệnh nhân sử dụng tadalafil, bệnh nhân nên được thông báo rằng trong trường hợp ảnh hưởng thị giác đột ngột, 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 đã xuất hiện trong một số trường hợp (như tuổi, bệnh tiểu đường, tăng huyết áp, tiền sử mất thính lực trước đó và các bệnh mô liên kết), bệnh nhân nên được chăm sóc y tế kịp thời trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

#### Suy gan và suy thận

Do AUC của tadalafil tăng, kinh nghiệm trên lâm sàng hạn chế và thiếu đánh giá ảnh hưởng sự thanh thải bằng lọc máu, không nên dùng tadalafil mỗi ngày một lần ở bệnh nhân suy thận nặng. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế về sự an toàn của việc sử dụng tadalafil đơn liều ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Class C). Nếu tadalafil được kê đơn để sử dụng theo yêu cầu, cần đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân cẩn thận.

#### Chứng cương dương vật và biến dạng giải phẫu của dương vật

Trong trường hợp cương dương vật kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân cần được hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu chứng cương dương vật không được điều trị ngay lập tức, tổn thương mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng giao cấu có thể xảy ra.

Tadalafil, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu của dương vật (chẳng hạn dương vật gấp khúc, xơ hóa thể hang hoặc bệnh Peyronie), hoặc ở những bệnh nhân có các bệnh dễ gây cương đau dương vật (như thiếu máu tế bào hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu).

#### Sử dụng với các thuốc cảm ứng hoặc ức chế CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn tadalafil cho bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol và erythromycin), vì đã quan sát thấy sự gia tăng tiếp xúc với tadalafil (AUC) khi dùng đồng thời các thuốc với nhau.

### Tadalafil và các thuốc khác điều trị rối loạn cương dương

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời tadalafil với các thuốc ức chế PDE5 khác hoặc các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó, không nên kết hợp các thuốc này với nhau.

### Lactose

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

## **8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai***

Dữ liệu về việc sử dụng tadalafil ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sự sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh. Tốt nhất là tránh sử dụng tadalafil trong khi mang thai.

### ***Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú***

Dữ liệu dược động học/độc tính hiện tại ở động vật đã cho thấy có sự bài tiết tadalafil trong sữa. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ bú sữa mẹ. Tadalafil không nên được sử dụng trong thời gian cho con bú.

## **9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc**

Vì thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như đau đầu, chóng mặt, ảnh hưởng đến tầm nhìn nên cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người lái xe và vận hành máy móc.

## **10. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

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

### Ảnh hưởng của các thuốc đối với tadalafil

#### *Các thuốc ức chế cytochrom P450*

#### *Các thuốc chống nấm nhóm azol (ví dụ, ketoconazol)*

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazol (200 mg mỗi ngày) làm tăng AUC tadalafil (10 mg) liều duy nhất lên 2 lần và  $C_{max}$  15%, so với giá trị AUC và  $C_{max}$  khi dùng đơn độc tadalafil. Ketoconazol (400 mg mỗi ngày) tăng AUC tadalafil (20 mg) liều duy nhất lên 4 lần và  $C_{max}$  lên 22%. Ritonavir, một chất ức chế protease (200 mg hai lần mỗi ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, tăng AUC tadalafil (20 mg) liều duy nhất lên 2 lần mà không thay đổi  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg hoặc 600 mg hai lần mỗi ngày) tăng AUC tadalafil (20 mg) liều duy nhất lên 32% và giảm  $C_{max}$  30%. 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 nước ép bưởi nên được sử dụng thận trọng vì chúng sẽ được dùng để tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương. Do đó, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn có thể tăng lên.

#### *Các chất vận chuyển*

Vai trò của các chất vận chuyển (ví dụ p-glycoprotein) trong việc phân bố tadalafil chưa được biết đến. Do đó, có khả năng tương tác thuốc qua trung gian bởi sự ức chế chất vận chuyển.

#### Các thuốc cảm ứng cytochrom P450

Một chất gây cảm ứng CYP3A4, rifampicin (600 mg mỗi ngày), giảm AUC tadalafil 88% so với AUC khi dùng riêng tadalafil (10 mg). Sự giảm này có thể được dự đoán là làm giảm hiệu quả của tadalafil; mức độ giảm hiệu quả là không rõ.

Các chất gây cảm ứng khác của CYP3A4 như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin, cũng có thể làm giảm nồng độ tadalafil trong huyết tương.

#### Ảnh hưởng của tadalafil đối với 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 việc sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ các thuốc nitrat hữu cơ nào. Dựa trên kết quả của một nghiên cứu lâm sàng trong đó 150 đối tượng nhận được liều tadalafil 20 mg hàng ngày trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi ở nhiều thời điểm khác nhau, tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và không còn phát hiện được sau 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng. Do đó, ở một bệnh nhân được kê đơn bất kỳ liều tadalafil nào (2,5 mg - 20 mg), nếu việc sử dụng các thuốc nitrat được coi là cần thiết trong tình huống đe dọa đến tính mạng, chỉ nên sử dụng nitrat ít nhất sau 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng. Trong trường hợp như vậy, việc sử dụng các nitrat nên được giám sát chặt chẽ cùng với việc theo dõi huyết động.

##### *Thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm cả thuốc chẹn kênh calci)*

Việc sử dụng đồng thời doxazosin (4 và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều 5 mg mỗi ngày và 20 mg khi dùng một liều) làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn alpha này một cách đáng kể. Hiệu ứng này kéo dài ít nhất mười hai giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm cả ngất xỉu. Do đó, sự kết hợp này không được khuyến cáo.

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện ở một số lượng hạn chế các tình nguyện viên 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, và cần chú ý ở người cao tuổi. Điều trị nên được bắt đầu với liều tối thiểu và điều chỉnh dần dần.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, khả năng của tadalafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp đã được kiểm tra. Các nhóm chính của các thuốc chống tăng huyết áp đã

được nghiên cứu (có thể là đơn trị liệu hoặc là một phần của liệu pháp phối hợp), bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (enalapril), thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazid (bentrofluazid) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (nhiều loại và liều khác nhau, đơn độc hoặc kết hợp với thiazid, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha). Tadalafil (10 mg 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 chống tăng huyết áp. Ở những đối tượng dùng nhiều thuốc chống tăng huyết áp, sự thay đổi huyết áp lưu động dường như liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Đối với vấn đề này, các đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt, mức giảm là tối thiểu và tương tự như các đối tượng khỏe mạnh. Trong các đối tượng nghiên cứu có huyết áp không được kiểm soát, mức giảm lớn hơn mặc dù mức giảm này không liên quan đến các triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn các đối tượng. Ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống tăng huyết áp đồng thời, tadalafil 20 mg có thể gây hạ huyết áp, ngoại trừ thuốc chẹn alpha (ví dụ, doxazosin), nhìn chung là nhỏ và không có khả năng liên quan đến lâm sàng. Phân tích dữ liệu nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 cho thấy không có sự khác biệt trong các tác dụng bất lợi ở bệnh nhân dùng tadalafil cùng hoặc không cùng các thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, cần đưa ra lời khuyên lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân về việc hạ huyết áp khi họ đang được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp.

#### *Riociguat*

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp thêm vào khi các 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 có lợi của sự kết hợp trong nhóm dân số được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các chất ức chế PDE5, bao gồm cả tadalafil.

#### *Các thuốc ức chế 5- $\alpha$ reductase*

Trong một nghiên cứu lâm sàng so sánh tadalafil 5 mg phối hợp với finasterid 5 mg so với giả dược phối hợp với finasterid 5 mg trong việc làm giảm các triệu chứng BPH, không có tác dụng bất lợi mới nào được xác định. Tuy nhiên, vì nghiên cứu tương tác thuốc chính thức đánh giá tác dụng của tadalafil và các thuốc ức chế 5- $\alpha$  reductase (5-ARI) không được thực hiện, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời tadalafil và 5-ARI.

#### *Chất nền CYP1A2 (ví dụ theophyllin)*

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. Ảnh hưởng dược lực

học duy nhất là tăng nhịp tim nhỏ (3,5 bpm). Mặc dù ảnh hưởng này không đáng kể và không có ý nghĩa lâm sàng trong nghiên cứu này, nhưng nên xem xét khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

#### *Ethinylestradiol và terbutalin*

Tadalafil đã được chứng minh là làm sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol, tương tự với terbutalin, mặc dù không chắc chắn trên lâm sàng.

#### *Alcohol*

Nồng độ alcohol (nồng độ trung bình trong máu tối đa 0,08%) không bị ảnh hưởng khi dùng chung với tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không có thay đổi nào về nồng độ tadalafil được ghi nhận thấy 3 giờ sau khi dùng chung với alcohol. Alcohol được sử dụng theo cách để tối đa hóa tốc độ hấp thụ alcohol (nhịn ăn qua đêm cho đến 2 giờ sau khi sử dụng alcohol).

Tadalafil (20 mg) không làm tăng huyết áp trung bình do alcohol gây ra (0,7 g/kg hoặc khoảng 180 ml rượu 40% [vodka] ở nam giới 80 kg), nhưng ở một số đối tượng, ghi nhận sự chóng mặt do tư thế và hạ huyết áp thể đứng. Khi dùng tadalafil với liều lượng alcohol thấp hơn (0,6 g/kg), hạ huyết áp đã không được quan sát và chóng mặt xảy ra với tần suất tương tự như khi dùng alcohol một mình. Tác dụng của alcohol đối với chức năng nhận thức không tăng lên bởi tadalafil (10 mg).

#### *Các thuốc chuyển hóa với cytochrom P450*

Tadalafil được cho là không gây ức chế đáng kể về mặt lâm sàng hoặc cảm ứng sự thanh thải 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 của CYP2C9 (ví dụ R-warfarin)*

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

#### *Acid acetyl salicylic (aspirin)*

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

#### *Các thuốc điều trị đái tháo đường*

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

### **11. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

#### Phân loại tần suất

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ) và chưa xác định được tần suất

#### *Rối loạn hệ miễn dịch*

Ít gặp: phản ứng quá mẫn

Hiếm gặp: phù mạch

*Rối loạn hệ thần kinh*

Thường gặp: đau đầu

Ít gặp: chóng mặt

Hiếm gặp: đột quỵ (bao gồm các biến cố chảy máu), ngất, cơn thiếu máu não thoáng qua, đau nửa đầu, động kinh, mất trí nhớ thoáng qua

*Rối loạn mắt*

Ít gặp: nhìn mờ

Hiếm gặp: khiếm khuyết trường thị giác, sưng mí mắt, tăng, sung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), tắc mạch máu võng mạc

*Rối loạn tai và tai trong*

Ít gặp: ù tai

Hiếm gặp: mất thính lực đột ngột

*Rối loạn tim*

Ít gặp: nhịp tim nhanh, đánh trống ngực

Hiếm gặp: nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, rối loạn nhịp thất

*Rối loạn mạch*

Thường gặp: đỏ mặt

Ít gặp: hạ huyết áp, tăng huyết áp

*Rối loạn hô hấp, vùng ngực và trung thất*

Thường gặp: nghẹt mũi

Ít gặp: khó thở, chảy máu cam

*Rối loạn tiêu hóa*

Thường gặp: khó tiêu

Ít gặp: đau bụng, buồn nôn, nôn, trào ngược dạ dày-thực quản

*Rối loạn da và mô dưới da*

Ít gặp: ban

Hiếm gặp: mê đay, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, tăng tiết mồ hôi

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết*

Thường gặp: đau lưng, đau cơ, đau tứ chi

*Rối loạn thận và tiết niệu*

Ít gặp: huyết niệu

*Rối loạn hệ sinh sản*

Ít gặp: cương kéo dài

Hiếm gặp: chứng cương dương vật, xuất huyết dương vật, máu trong tinh dịch

### *Rối loạn chung*

Ít gặp: đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi

Hiếm gặp: phù mắt, đột tử do tim

**Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc**

### **12. Quá liều và cách xử trí:**

Một liều duy nhất lên đến 500 mg đã được sử dụng ở các đối tượng khỏe mạnh, và nhiều liều hàng ngày lên đến 100 mg đã được sử dụng cho bệnh nhân rối loạn cương dương. Phản ứng bất lợi tương tự như ở liều thấp hơn.

Trong trường hợp quá liều, cần điều trị hỗ trợ. Chạy thận nhân tạo đóng góp không đáng kể để loại bỏ tadalafil.

### **13. Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Thuốc dùng trong rối loạn cương dương

Mã ATC: G04BE08

#### Cơ chế tác dụng

Tadalafil là một chất ức chế có chọn lọc của phosphodiesterase nhóm 5 (PDE5), enzym chịu trách nhiệm trong chuyển hóa của guanosin monophosphat vòng (cGMP).

Khi kích thích tình dục gây ra sự giải phóng nitric oxit cục bộ, sự ức chế PDE5 của tadalafil làm nồng độ cGMP tăng lên trong thể hang. Điều này dẫn đến sự giãn cơ trơn và tăng dòng máu chảy vào các mô dương vật, do đó tạo ra sự cương cứng. Tadalafil không có tác dụng trong điều trị rối loạn cương dương trong trường hợp không có kích thích tình dục.

#### Tác dụng dược lý

Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng tadalafil là chất ức chế chọn lọc PDE5. PDE5-là một enzym được tìm thấy trong cơ trơn thể hang, cơ trơn mạch máu và cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterase khác. Trên PDE5 tadalafil mạnh gấp >10000 lần so với PDE1, PDE2, PDE4 và PDE7, là những enzym tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và những cơ quan khác. Tadalafil tác động trên PDE5 mạnh gấp >10000 lần PDE3, một loại enzym được tìm thấy trong tim và mạch máu. Sự chọn lọc đối với PDE5 so với PDE3 rất quan trọng vì PDE3 là một enzym liên quan đến sự co bóp của tim. Tadalafil tác động trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, là một enzym tìm thấy trên võng mạc và chịu trách nhiệm cho sự tải nạp hình ảnh. Tadalafil cũng tác động trên PDE5 mạnh gấp > 10000 lần so với PDE7 đến PDE10.

### **14. Đặc tính dược động học:**

#### Hấp thu

Tadalafil dễ dàng được hấp thu sau khi uống và nồng độ trung bình trong huyết tương tối đa ( $C_{max}$ ) đạt được tại 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 thực phẩm, do đó nó có thể được dùng cùng thức ăn hoặc không. Thời gian dùng thuốc (buổi sáng so với buổi tối sau khi dùng 10 mg duy nhất) không ghi nhận tác dụng nào trên lâm sàng về tốc độ và mức độ hấp thu.

#### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình là khoảng 63 lít ở trạng thái ổn định, cho thấy rằng tadalafil được phân bố vào các mô. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương liên kết với protein. Liên kết với protein không bị ảnh hưởng khi chức năng thận bị suy giảm.

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

#### Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Chất chuyển hóa chính dạng methylcatechol glucuronid không có hoạt tính.

#### Thải trừ

Độ thanh thải trung bình đường uống đối với tadalafil là 2,5 l/h ở trạng thái ổn định và thời gian bán thải trung bình khoảng 17,5 giờ ở những người khỏe mạnh.

Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa không có hoạt tính quá phân (khoảng 61% liều sử dụng) và ở lượng ít hơn qua nước tiểu (khoảng 36% liều sử dụng).

#### Tuyến tính/phi tuyến tính

Dược động học của tadalafil ở những đối tượng khỏe mạnh là tuyến tính liên quan đến thời gian và liều lượng. Trong phạm vi liều từ 2,5 mg đến 20 mg, AUC tadalafil tăng tỷ lệ thuận với liều ở những người khỏe mạnh. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày.

Dược động học được xác định với phương pháp tiếp cận dân số ở bệnh nhân rối loạn cương dương tương tự như dược động học ở đối tượng không bị rối loạn cương dương.

#### Đối tượng đặc biệt

##### Người cao tuổi

Đối tượng người cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên) có độ thanh thải tadalafil thấp hơn, dẫn đến AUC cao hơn 25% so với đối tượng khỏe mạnh từ 19 đến 45 tuổi sau khi dùng liều 10 mg. Ảnh hưởng của tuổi không có ý nghĩa lâm sàng và không cần điều chỉnh liều.

##### Suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng tadalafil liều đơn (5 mg - 20 mg), AUC tadalafil tăng gấp đôi ở những người bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51 đến 80 ml/phút) hoặc suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 31 đến 50 ml/phút) và ở những bệnh nhân mắc bệnh thận giai

đoạn cuối khi lọc máu. Ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo,  $C_{max}$  cao hơn 41% so với những người khỏe mạnh. Chạy thận nhân tạo đóng góp không đáng kể vào việc thải trừ tadalafil.

#### *Suy gan*

AUC của tadalafil ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh Class A và B) tương đương ở người khỏe mạnh khi dùng liều 10 mg. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế về sự an toàn của việc sử dụng tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh Class C). Không có dữ liệu hiện có về việc sử dụng tadalafil mỗi ngày một lần ở bệnh nhân suy gan. Nếu tadalafil được kê đơn mỗi ngày một lần, cần đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân cẩn thận.

#### *Bệnh nhân đái tháo đường*

AUC của tadalafil (AUC) ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với giá trị AUC ở các đối tượng khỏe mạnh. Sự khác biệt này không yêu cầu điều chỉnh liều.

**15. Quy cách đóng gói:** Hộp 1 vỉ x 4 viên.

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

**Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** USP

**17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

**The ACME Laboratories Ltd.**

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh