



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

TAFALIZ 10

“THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Tadalafil 10 mg

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, hydroxypropyl cellulose, sodium lauryl sulfate, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, yellow iron oxide.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, bao phim màu vàng, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định trong điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành.

Cần có hoạt động kích thích tình dục thì thuốc mới có hiệu quả.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống và không phụ thuộc vào bữa ăn.

Liều dùng

Nam giới trưởng thành

Liều khuyến cáo thường dùng là 10 mg, uống trước khi dự định quan hệ tình dục, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Ở những bệnh nhân mà tadalafil 10 mg không tạo ra hiệu quả như mong muốn, có thể dùng liều 20 mg. Sử dụng thuốc ít nhất 30 phút trước khi quan hệ tình dục.

Tần suất dùng liều tối đa là một lần mỗi ngày.

Thuốc được chỉ định sử dụng trước khi quan hệ tình dục và không khuyến khích sử dụng liên tục hàng ngày.

Ở những bệnh nhân dự định sử dụng tadalafil thường xuyên (tức là ít nhất 2 lần/tuần), chế độ dùng 1 lần/ngày với liều tadalafil thấp nhất có thể được coi là phù hợp, dựa trên 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 thời điểm trong ngày. Liều có thể giảm xuống còn 2,5 mg 1 lần/ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng cá thể.

Việc tiếp tục sử dụng tadalafil hàng ngày nên được đánh giá lại định kỳ.

Lưu ý: Đối với các liều dùng 2,5 mg và 5 mg nên chọn dạng bào chế khác có hàm lượng phù hợp hơn.



Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

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

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

Bệnh nhân suy gan

Khi sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương, liều khuyến cáo là 10 mg dùng trước khi dự định quan hệ tình dục với cùng hoặc không cùng thức ăn. Dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) còn hạn chế; nếu chỉ định thuốc nên tiến hành đánh giá lợi ích/rủi ro trên từng cá thể cẩn thận. Không có dữ liệu nào về việc dùng liều tadalafil cao hơn 10 mg cho những bệnh nhân suy gan.

Liều dùng 1 lần/ngày để điều trị rối loạn cương dương vẫn chưa được đánh giá ở những bệnh nhân suy gan; do đó, nếu chỉ định thuốc phải tiến hành đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng bệnh nhân.

Bệnh nhân đái tháo đường

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

Trẻ em

Không có tác dụng đáng kể nào khi sử dụng tadalafil ở trẻ em trong điều trị rối loạn cương dương.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với tadalafil hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat. Điều này có thể là do tác dụng kết hợp giữa nitrat và tadalafil trên con đường oxit nitric/cGMP. Do đó, chống chỉ định dùng tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ nào.

Không được sử dụng tadalafil trên bệnh nhân nam mắc bệnh tim mạch cần tránh các hoạt động tình dục. Bác sĩ nên cân nhắc nguy cơ tim mạch tiềm ẩn khi hoạt động tình dục ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch từ trước.

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

- Bệnh nhân mới 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 giao hợp,
- Bệnh nhân bị suy tim độ 2 hoặc nặng hơn theo NYHA trong vòng 6 tháng qua,
- Bệnh nhân bị 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 quỵ trong vòng 6 tháng trở lại đây.



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

Chống chỉ định dùng đồng thời thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với thuốc kích thích guanylate cyclase, chẳng hạn như riociguat, vì có khả năng dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi điều trị bằng tadalafil

Cần phải tiến hành điều tra tiền sử bệnh lý và khám sức khỏe để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định nguyên nhân tiềm ẩn trước khi cân nhắc điều trị bằng dược lý.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị rối loạn cương dương nào, bác sĩ nên cân nhắc tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có một mức độ rủi ro 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 nitrat.

Đánh giá rối loạn cương dương nên bao gồm việc xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và xác định phương pháp điều trị phù hợp sau khi đánh giá y tế phù hợp. Chưa biết liệu tadalafil có hiệu quả ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật vùng chậu hoặc cắt bỏ triệt để tuyến tiền liệt 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, loạn nhịp thất, đột quy, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đau ngực, hồi hộp 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 bệnh nhân gặp các biến cố này đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, không thể xác định chắc chắn liệu các biến cố này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ, tadalafil, hoạt động tình dục hay sự kết hợp của các yếu tố này hoặc những yếu tố khác hay không.

Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil có thể gây giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị hàng ngày bằng tadalafil, cần cân nhắc lâm sàng thích hợp để có thể điều chỉnh liều thuốc chống tăng huyết áp.

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha 1, việc dùng đồng thời tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số trường hợp. Không khuyến cáo kết hợp tadalafil và doxazosin.

Thị lực

Các khiếm khuyết về thị giác, bao gồm bệnh lý 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. Đối với NAION, các phân tích dữ liệu quan sát cho thấy nguy cơ 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 xảy ra trên tất cả các bệnh nhân sử dụng tadalafil, bệnh nhân cần được cảnh báo rằng trong trường hợp khiếm khuyết về thị giác đột ngột, suy giảm thị lực và/hoặc biến dạng thị giác, nên ngưng 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 một số trường hợp có các yếu tố nguy cơ khác (như tuổi tác, bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và tiền



sử mất thính lực trước đó), bệnh nhân nên ngưng dùng tadalafil và thăm khám kịp thời trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

Bệnh nhân suy gan

Dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil ở những bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C) còn hạn chế. Nếu chỉ định tadalafil, bác sĩ nên tiến hành đánh giá lợi ích/rủi ro trên từng cá thể cẩn thận.

Bệnh cương cứng và biến dạng giải phẫu dương vật

Bệnh nhân bị cương cứng kéo dài 4 giờ hoặc lâu hơn nên được hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu tình trạng cương cứng không được điều trị ngay, có thể dẫn đến tổn thương mô dương vật và mất khả năng cương cứng vĩnh viễn.

Tadalafil nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như bị góc cạnh, xơ hóa thể hang hoặc bệnh Peyronie) hoặc ở những bệnh nhân có các tình trạng dễ bị cương cứng kéo dài (như thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu).

Sử dụng với chất ức chế CYP3A4

Cẩn thận trọng khi chỉ định tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole và erythromycin), vì đã quan sát thấy nồng độ tadalafil (AUC) tăng lên nếu dùng kết hợp với các thuốc này.

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

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

Cảnh báo tá dược

Lactose

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sodium (natri)

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên thuốc, nghĩa là về cơ bản 'không chứa natri'.

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

Tadalafil không được chỉ định cho phụ nữ.

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 dụng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của bào thai/phôi thai, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau sinh. Tốt nhất là tránh sử dụng tadalafil trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Các tác động đã được quan sát thấy ở chó chỉ ra sự suy giảm khả năng sinh sản. Hai nghiên cứu lâm sàng tiếp theo cho thấy tác động này không có khả năng xảy ra ở người, mặc dù đã có báo cáo về nồng độ tinh trùng giảm ở một số nam giới.

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

Tadalafil có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc. Mặc dù tần suất báo cáo về chứng chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng là tương tự nhau. Tuy nhiên bệnh nhân cần phải lưu ý về phản ứng thuốc khi dùng tadalafil trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

9.1. Tương tác của thuốc

Tác dụng của các thuốc khác đối với Tadalafil

Chất ức chế Cytochrome P450

Tadalafil chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc của CYP3A4, ketoconazole (200 mg/ngày), làm tăng nồng độ tadalafil (10 mg) (AUC) gấp 2 lần và C_{max} 15%, so với AUC và C_{max} khi chỉ dùng tadalafil. Ketoconazole (400 mg/ngày) làm tăng nồng độ tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 4 lần và C_{max} 22%. Ritonavir, một chất ức chế protease (200 mg x 2 lần/ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng nồng độ tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 2 lần mà không làm thay đổi C_{max} . 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, itraconazole và nước ép bưởi) cần phải sử dụng thận trọng khi dùng đồng thời, do khả năng làm tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương, dẫn đến tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn.

Chất vận chuyển

Vai trò của chất vận chuyển (ví dụ, p-glycoprotein) trong việc phân bố tadalafil vẫn chưa được biết rõ. Do đó, có khả năng xảy ra tương tác thuốc do ức chế chất vận chuyển.

Chất cảm ứng Cytochrome P450

Chất cảm ứng CYP3A4, rifampicin, làm giảm AUC của tadalafil 88%, so với giá trị AUC của tadalafil khi dùng đơn độc (10 mg). Sự giảm nồng độ này dự đoán có thể sẽ làm giảm hiệu quả của tadalafil; mức độ giảm hiệu quả vẫn chưa rõ. Các chất cảm ứng CYP3A4 khác, chẳng hạn như phenobarbital, phenytoin và carbamazepine, cũng có thể làm giảm nồng độ tadalafil trong huyết tương.

Tác dụng của tadalafil đối với các 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 dùng tadalafil 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 dùng liều tadalafil 20 mg/ngày trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin đặt dưới lưỡi vào nhiều thời điểm khác nhau, tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và không phát hiện thấy sau 48 giờ kể từ liều tadalafil cuối cùng. Vì vậy, nếu một bệnh nhân đang sử dụng tadalafil bất kể hàm lượng nào (2,5 mg - 20 mg), nếu việc dùng nitrat được coi là cần thiết trong tình huống đe dọa tính mạng, thì phải cân nhắc dùng sau ít nhất 48 giờ kể từ liều tadalafil cuối cùng. Trong những



Trường hợp này, nitrat chỉ nên được dùng dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và theo dõi huyết động học thích hợp.

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

Việc dùng đồng thời doxazosin (4 và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều 5 mg mỗi ngày và 20 mg dùng 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 cả ngất xỉu. Do đó, không khuyến cáo dùng phối hợp này.

Trong các nghiên cứu tương tác được thực hiện trên một số lượng hạn chế 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 đang được điều trị bằng bất kỳ thuốc chẹn alpha nào và đặc biệt là ở người cao tuổi. Nên bắt đầu điều trị ở liều thấp nhất và điều chỉnh dần dần.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, ảnh hưởng của tadalafil trong việc tăng cường tác dụng hạ huyết áp của các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp đã được kiểm chứng. Các nhóm thuốc chống tăng huyết áp chính đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipine), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) (enalapril), thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazide (bendroflumazide) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (nhiều loại và liều lượng, đơn lẻ hoặc kết hợp với thiazide, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha). Tadalafil (10 mg, ngoại trừ dùng 20 mg trong các nghiên cứu với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và amlodipine) không có tương tác đáng kể về mặt lâm sàng với bất kỳ thuốc nào trong số các nhóm 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 loại thuốc chống tăng huyết áp, huyết áp lưu động thay đổi dường như liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Về vấn đề này, đối tượng nghiên cứu có huyết áp được kiểm soát tốt, mức giảm là tối thiểu và tương tự như ở đối tượng khỏe mạnh. Ở 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 trường hợp. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil 20 mg có thể gây giảm huyết áp, nhưng nhẹ và không có khả năng liên quan đến lâm sàng (trừ thuốc chẹn alpha - xem ở trên). Phân tích dữ liệu thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3 cho thấy không có sự khác biệt về các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân dùng tadalafil kèm hoặc không kèm thuốc chống tăng huyết áp. Tuy nhiên, cần đưa ra lời khuyên lâm sàng phù hợp cho bệnh nhân về khả năng giảm huyết áp khi đang được điều trị bằng các thuốc chống tăng huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân cộng gộp 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 tác dụng lâm sàng có lợi của sự kết hợp này trong quần thể được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil.

Chất ức chế 5-alpha reductase

Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh tadalafil 5 mg dùng đồng thời với finasteride 5 mg và giả dược cộng với finasteride 5 mg để làm giảm các triệu chứng BPH, không có phản ứng có hại mới nào được xác định. Tuy nhiên, vì chưa có nghiên cứu chính thức nào về tương tác thuốc-

thuốc đánh giá tác dụng của tadalafil và chất ức chế 5-alpha reductase (5-ARI) nên cần thận trọng khi dùng đồng thời tadalafil với 5-ARI.

Chất nền CYP1A2 (ví dụ theophylline)

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, khi tadalafil 10 mg được dùng với theophylline (một chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc), không có tương tác dược động học xảy ra. Tác dụng dược lực học duy nhất là nhịp tim tăng nhẹ (3,5 nhịp/phút). Mặc dù tác dụng này là nhỏ và không có ý nghĩa lâm sàng, nhưng cần cân nhắc khi dùng đồng thời các sản phẩm thuốc này.

Ethinylestradiol và terbutalin

Tadalafil đã được chứng minh là làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol; có thể suy ra sự gia tăng tương tự khi dùng terbutaline đường uống, mặc dù hậu quả lâm sàng của điều này vẫn chưa chắc chắn.

Rượu bia

Nồng độ cồn (nồng độ tối đa trung bình trong máu 0,08%) không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không thấy thay đổi nào về nồng độ tadalafil sau 3 giờ dùng đồng thời với rượu. Khi tối đa hóa tốc độ hấp thu rượu (nhịn ăn qua đêm, không ăn cho đến 2 giờ sau khi uống rượu), tadalafil (20 mg) không làm tăng mức hạ huyết áp trung bình do rượu gây ra (0,7 g/kg hoặc khoảng 180 ml cồn 40% [vodka] ở nam giới nặng 80 kg) nhưng ở một số đối tượng, quan sát thấy chóng mặt tư thế và hạ huyết áp tư thế đứng. Khi dùng tadalafil với liều lượng rượu thấp hơn (0,6 g/kg), không quan sát thấy hạ huyết áp và chóng mặt xảy ra với tần suất tương tự như khi dùng riêng rượu. Tadalafil (10 mg) không làm tăng tác dụng của rượu đối với chức năng nhận thức.

Các thuốc được chuyển hóa bởi Cytochrome P450

Tadalafil được dự đoán sẽ không gây ức chế hoặc gây ra sự thanh thải đáng kể về mặt lâm sàng của các thuốc được chuyển hóa bởi các đồng dạng CYP450. Các nghiên cứu đã xác nhận rằng tadalafil không ức chế hoặc cảm ứng các đồng dạng 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 đối với mức độ phơi nhiễm (AUC) của S-warfarin hoặc R-warfarin (chất nền CYP2C9), tadalafil cũng không ảnh hưởng đến những thay đổi về thời gian prothrombin do warfarin tác động.

Aspirin

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

Thuốc điều 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 không mong muốn thường được báo cáo nhất ở những bệnh nhân dùng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương hoặc phì đại lành tính tuyến tiền liệt là đau đầu, khó tiêu, đau lưng và đau cơ, tỷ lệ mắc tăng khi liều tadalafil tăng. Các phản ứng không mong muốn được báo cáo



thường thoáng qua và nhìn chung là nhẹ đến trung bình. Phần lớn các cơn đau đầu được báo cáo khi dùng tadalafil liều 1 lần/ngày đều xảy ra trong vòng 10 đến 30 ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị.

Tóm tắt các phản ứng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn được quan sát thấy từ các báo cáo tự nguyện và trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (gồm 8022 bệnh nhân dùng tadalafil và 4422 bệnh nhân dùng giả dược) đối với phương pháp điều trị theo yêu cầu, một lần một ngày đối với chứng rối loạn cương dương và một lần một ngày đối với chứng phì đại lành tính tuyến tiền liệt.

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

Rối loạn hệ thống miễn dịch

- Ít gặp: Phản ứng quá mẫn
- Hiếm gặp: Phù mạch²

Rối loạn hệ thần kinh

- Thường gặp: Đau đầu
- Ít gặp: Chóng mặt
- Hiếm gặp: Đột quỵ¹ (bao gồm cả các biến cố xuất huyết), ngất xỉu, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua¹, đau nửa đầu², động kinh², mất trí nhớ tạm thời

Rối loạn mắt

- Ít gặp: Nhìn mờ, cảm giác giống như đau mắt
- Hiếm gặp: Khiếm khuyết thị giác, sưng mí mắt, sung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phần trước không do viêm động mạch (NAION)², tắc mạch võng mạc²
- Không xác định: Bệnh lý hắc võng mạc trung tâm thanh dịch

Rối loạn tai và mê đạo

- Ít gặp: Ò tai
- Hiếm gặp: Mất thính lực đột ngột

Rối loạn tim¹

- Ít gặp: Nhịp tim nhanh, hồi hộp
- Hiếm gặp: Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định², loạn nhịp thất²

Rối loạn mạch máu

- Thường gặp: Chứng đỏ bừng
- Ít gặp: Hạ huyết áp³, tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, 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, nôn mửa, buồn nôn, trào ngược dạ dày thực quản

Rối loạn da và mô dưới da

- Ít gặp: Phát ban
- Hiếm gặp: Mề đay, hội chứng Stevens-Johnson², viêm da tróc vảy², tăng tiết mồ hôi

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

- Thường gặp: Đau lưng, đau nhức cơ, đau ở tứ chi

Rối loạn thận và tiết niệu

- Ít gặp: Tiểu máu

Rối loạn hệ thống sinh sản và vú

- Ít gặp: Sự cương cứng kéo dài
- Hiếm gặp: Cương cứng dương vật, xuất huyết dương vật, xuất tinh ra máu

Rối loạn chung

- Ít gặp: Đau ngực¹, phù ngoại biên, mệt mỏi
- Hiếm gặp: Phù mắt², Đột tử do tim^{1,2}

(1) Hầu hết bệnh nhân đều 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 có đối chứng với giả dược.

(3) Thường được ghi nhận nhiều hơn khi tadalafil được dùng cho những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống tăng huyết áp.

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Tỷ lệ mắc các bất thường về ECG cao hơn một ít, chủ yếu là nhịp chậm xoang, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil 1 lần/ngày so với giả dược. Hầu hết các bất thường về ECG này không liên quan đến tác dụng không mong muốn.

Các nhóm dân số đặc biệt khác

Dữ liệu còn hạn chế 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 phì đại lành tính tuyến tiền liệt. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil dùng theo yêu cầu để điều trị rối loạn cương dương, tình trạng 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 dùng 1 lần/ngày để điều trị phì đại lành tính tuyến tiền liệt, tình trạng chóng mặt và tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 75 tuổi.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải như trên khi sử dụng thuốc. Hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông –

Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642;

Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Liều đơn lên đến 500 mg đã được dùng 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 tương tự như những tác dụng không mong muốn quan sát được ở liều thấp hơn.



Xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn khi cần thiết. Thăm khám máu góp phần không đáng kể vào việc loại bỏ tadalafil.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: G04BE08

Cơ chế tác dụng

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, có thể hồi phục của cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-phosphodiesterase type 5 (PDE5) chuyên biệt. Khi kích thích tình dục gây ra sự giải phóng nitric oxide tại chỗ, sự ức chế PDE5 của tadalafil dẫn đến sự tăng lên cGMP trong thể hang. Điều này dẫn đến giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu chảy vào các mô dương vật, do đó tạo ra sự cương dương. Tadalafil không có tác dụng trong điều trị rối loạn cương dương khi không có 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 loại 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 đối với PDE5 mạnh hơn > 10.000 lần so với PDE1, PDE2 và PDE4, là các enzyme có trong tim, não, mạch máu, gan và các cơ quan khác. Tadalafil đối với PDE5 mạnh hơn > 10.000 lần so với PDE3, một loại enzyme có trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc khi so sánh PDE5 và PDE3 rất quan trọng vì PDE3 là một enzyme liên quan đến khả năng co bóp của tim. Ngoài ra, tadalafil có tác dụng mạnh hơn khoảng 700 lần trên PDE5 so với PDE6, một loại enzyme có trong võng mạc và chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa quang. Tadalafil đối với PDE5 cũng có tác dụng mạnh hơn > 10.000 lần so với PDE7 đến PDE10.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Tadalafil được hấp thu dễ dàng sau khi uống và nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C_{max}) đạt được sau khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của tadalafil sau khi uống thuốc chưa được xác định.

Tốc độ và mức độ hấp thụ tadalafil không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Thời điểm dùng thuốc (sáng so với tối) không có tác động về mặt lâm sàng 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. Liên kết protein không bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng thận.

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

Chuyển hóa

Tadalafil chủ yếu được chuyển hóa bởi isoform cytochrome P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa chính là methylcatechol glucuronide. Chất chuyển hóa này ức chế PDE5 kém hơn tadalafil ít nhất 13.000 lần. Do đó, chất chuyển hóa này được dự đoán là không có hoạt tính lâm sàng.



Thải trừ

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

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

Tính tuyến tính/Phi tuyến tính

Dược động học của tadalafil ở những người khỏe mạnh thì tuyến tính theo thời gian và liều lượng. Trong phạm vi liều từ 2,5 đến 20 mg, mức độ phơi nhiễm (AUC) tăng theo liều lượng. 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 trên phương pháp tiếp cận quần thể ở những bệnh nhân bị rối loạn cương dương tương tự như dược động học ở những người không bị rối loạn cương dương.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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 - 45 tuổi). Tuổi tác không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng, do đó không cần điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng tadalafil liều đơn (5 đến 20 mg), nồng độ tadalafil (AUC) tăng gấp đôi ở những đối tượng bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51 - 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin 31 - 50 ml/phút) và ở những đối tượng bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân. Ở những bệnh nhân thẩm phân máu, C_{max} cao hơn 41% so với những người khỏe mạnh. Thẩm phân máu góp phần không đáng kể vào việc loại bỏ tadalafil.

Bệnh nhân suy gan

Nồng độ tadalafil (AUC) ở những đối tượng bị suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh nhóm A và B) tương đương với nồng độ ở những đối tượng khỏe mạnh khi dùng liều 10 mg. Dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh nhóm C) còn hạn chế. Nếu chỉ định tadalafil nên tiến hành đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng bệnh nhân. Không có dữ liệu nào về việc dùng liều tadalafil 1 lần/ngày trên bệnh nhân bị suy gan. Nếu chỉ định tadalafil 1 lần/ngày phải tiến hành đánh giá cẩn thận lợi ích/rủi ro trên từng cá thể. Không có dữ liệu nào về việc dùng liều tadalafil cao hơn 10 mg ở những bệnh nhân bị suy gan.

Bệnh nhân đái tháo đường

Nồng độ tadalafil (AUC) ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với giá trị AUC ở những người khỏe mạnh. Tuy nhiên, sự khác biệt này không cần thiết phải điều chỉnh liều.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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

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

Hộp 1 chai (HDPE) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng

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

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: NSX.

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

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 CPHAVINA
112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam
ĐT: 1800 8150