

Rx **APO-TADALAFIL**



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất

Mỗi viên nén bao phim chứa tadalafil 20 mg

Thành phần tá dược

Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulfate, poloxamer 407, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, polyethylene glycol 8000, titanium dioxide, yellow ferric oxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén bao phim màu vàng, hình quả hạnh nhân, hai mặt lõm, một mặt khắc "T20", mặt còn lại trơn.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành, để tadalafil phát huy hiệu quả, cần có kích thích tình dục.
- Tadalafil không được chỉ định ở nữ giới.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành

Nhìn chung, liều khuyến cáo là 10 mg, dùng trước thời điểm quan hệ tình dục kèm hoặc không kèm thức ăn.

Ở những bệnh nhân mà tadalafil liều 10 mg không có hiệu quả, có thể dùng liều 20 mg. Bệnh nhân có thể dùng ít nhất 30 phút trước khi quan hệ tình dục.

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

Tadalafil 10 mg và 20 mg được chỉ định để sử dụng trước thời điểm quan hệ tình dục và không nên sử dụng liên tục hàng ngày. Ở những bệnh nhân dự kiến sử dụng thường xuyên tadalafil (ít nhất hai lần mỗi tuần), có thể dùng một lần mỗi ngày với liều thấp nhất, liều của tadalafil có thể được cân nhắc tùy thuộc vào lựa chọn của bệnh nhân và sự đánh giá của bác sĩ. Ở những bệnh nhân này, khuyến cáo dùng liều 5 mg một lần mỗi ngày vào cùng thời điểm mỗi ngày. Có thể giảm liều 2,5 mg một lần mỗi ngày dựa trên khả năng dung nạp của từng bệnh nhân.

Nên đánh giá định kỳ sự phù hợp của việc tiếp tục sử dụng liều hàng ngày.

Đối tượng đặc biệt

Nam giới cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Nam giới suy thận

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

Không khuyến cáo sử dụng tadalafil 2,5 mg hoặc 5 mg mỗi ngày một lần ở bệnh nhân suy thận nặng điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Nam giới bị suy gan

Bệnh nhân bị rối loạn cương dương được chỉ định dùng tadalafil với liều khuyến cáo 10 mg uống trước khi có quan hệ tình dục, kèm hoặc không kèm với thức ăn. Có ít dữ liệu về an toàn trên lâm sàng của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh độ C); bác sĩ cần đánh giá lợi ích / rủi ro của từng bệnh nhân cẩn thận trước khi kê đơn. Không có dữ liệu sẵn có về việc sử dụng liều tadalafil vượt quá 10 mg ở bệnh nhân suy gan.

Liều tadalafil mỗi ngày một lần 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, bác sĩ nên đánh giá lợi ích / rủi ro của từng bệnh nhân một cách cẩn thận trước khi kê đơn.

Nam giới mắc bệnh đái tháo đường

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

Trẻ em

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

Cách dùng

Đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với tadalafil hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong sản phẩm.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tadalafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrate. Điều này được cho là kết quả của tác dụng kết hợp của nitrate và tadalafil trên chu trình nitric oxide / cGMP. Do đó, chống chỉ định dùng tadalafil ở những bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrate hữu cơ nào.

Bệnh nhân nam không nên hoạt động tình dục khi đang mắc các bệnh về tim mạch. Bác sĩ cần cân nhắc nguy cơ tiềm tàng về tim mạch của hoạt động tình dục ở bệnh nhân mắc các bệnh về tim mạch trước đó.

Nhóm bệnh nhân mắc các bệnh lý về tim mạch sau đây đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng, và do đó, chống chỉ định dùng tadalafil:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày qua,
- Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định hoặc xuất hiện cơn đau thắt ngực khi quan hệ tình dục,
- Bệnh nhân suy tim độ 2 hoặc cao hơn theo phân loại của Hiệp hội Tim mạch New York trong 6 tháng qua,
- Bệnh nhân rối loạn nhịp tim chưa được kiểm soát, hạ huyết áp (< 90/50 mmHg), hoặc tăng huyết áp chưa được kiểm soát,
- Bệnh nhân bị đột quỵ trong vòng 6 tháng gần đây.

Chống chỉ định dùng tadalafil cho những bệnh nhân bị mất thị lực ở một bên mắt do bệnh thần kinh thị giác phía trước do thiếu máu cục bộ không kèm bệnh viêm động mạch (NAION), bất kể biến cố này có liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế PDE5 trước đó hay không. Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với các chất kích thích guanylate cyclase như riociguat do có thể dẫn đến cơn hạ huyết áp có triệu chứng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Trước khi điều trị bằng tadalafil

Trước khi cân nhắc điều trị bằng thuốc cho bệnh nhân, cần kiểm tra tiền sử bệnh và khám lâm sàng để chẩn đoán và xác định nguyên nhân tiềm ẩn gây ra chứng rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ cần đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì ở một mức độ nhất định các nguy cơ trên tim mạch có liên quan đến hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính gây giãn mạch dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua, đồng thời tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrate.

Khi đánh giá bệnh rối loạn cương dương cần xác định các nguyên nhân gây ra triệu chứng này và đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp sau khi đã có chẩn đoán y khoa. Chưa xác định được liệu tadalafil có hiệu quả trên các bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật vùng xương chậu hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt không bảo tồn dây thần kinh hay không.

Tim mạch

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, ngừng tim đột ngột, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quy, cơn thiếu máu cơ tim cục bộ thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh đã được ghi nhận trong giai đoạn sau khi lưu hành sản phẩm trên thị trường và / hoặc trên các thử nghiệm lâm sàng. Đa số các bệnh nhân gặp phải các biến cố này đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch trước đó. Tuy nhiên, chưa thể xác định được liệu các biến cố này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ tim mạch, tới tadalafil, tới hoạt động tình dục hay sự kết hợp giữa các yếu tố này hoặc các yếu tố khác hay không.

Ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil có thể cảm ứng giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị với tadalafil, cần xem xét sự thích hợp của liều dùng trên lâm sàng để điều chỉnh việc điều trị huyết áp.

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn α_1 , điều trị đồng thời với tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân. Không khuyến cáo kết hợp tadalafil và doxazosin.

Thị giác

Các trường hợp bệnh nhân bị khiếm khuyết thị giác và bệnh thần kinh thị giác phía trước do thiếu máu cục bộ không kèm viêm động mạch (NAION) đã được báo cáo khi điều trị bằng tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác. Thống kê lâm sàng cho thấy nguy cơ mắc NAION cấp tính tăng ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi điều trị với tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Vì nguy cơ này có thể xảy ra ở tất cả các bệnh nhân khi điều trị với tadalafil, khuyến cáo bệnh nhân cần ngừng tadalafil ngay lập tức và hỏi ý kiến bác sĩ nếu xuất hiện triệu chứng khiếm thị đột ngột.

Suy giảm hoặc mất thính lực đột ngột

Đã có các báo cáo về tình trạng mất thính lực đột ngột ở những bệnh nhân điều trị bằng tadalafil, mặc dù một số trường hợp có các yếu tố nguy cơ khác (như tuổi tác, đái tháo đường, tăng huyết áp hoặc có tiền sử mất thính giác). Bệnh nhân nên ngừng dùng tadalafil và được chăm sóc y tế kịp thời nếu bị giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

Suy thận và suy gan (tadalafil 2,5 mg và 5 mg)

Do chỉ số AUC tăng ở bệnh nhân suy thận khi điều trị bằng tadalafil, kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và chạy thận nhân tạo không ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc, không khuyến cáo sử dụng liều một lần mỗi ngày cho bệnh nhân suy thận nặng.

Có ít dữ liệu lâm sàng về độ an toàn khi sử dụng liều đơn tadalafil trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Chế độ liều 1 lần mỗi ngày chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan. Nếu tadalafil được chỉ định, bác sĩ điều trị cần cân nhắc kỹ lợi ích / nguy cơ ở từng bệnh nhân.

Suy gan

Có rất ít dữ liệu lâm sàng về sự an toàn của việc sử dụng tadalafil liều đơn ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Nếu tadalafil được chỉ định, bác sĩ điều trị cần cân nhắc kỹ lợi ích / nguy cơ ở từng bệnh nhân.

Cương đau dương vật kéo dài và dị dạng dương vật

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

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

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4

Cần thận trọng khi kê đơn tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole và erythromycin) do đã ghi nhận sự tăng phơi nhiễm (AUC) của tadalafil khi sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4.

Tadalafil và các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác

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

Lactose

Thuốc có chứa tá dược lactose. Bệnh nhân không dung nạp galactose bẩm sinh, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Natri

Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên, nghĩa là 'không có natri'.

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

Tadalafil không được chỉ định sử dụng ở phụ nữ

Phụ nữ đang mang thai

Có rất ít dữ liệu về tadalafil trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng bất lợi trực tiếp hoặc gián tiếp tới thai kỳ, sự phát triển của phôi / bào thai, quá trình sinh sản hoặc sự phát triển của thai nhi. Để phòng ngừa các nguy cơ, nên tránh sử dụng tadalafil trong thời kỳ mang thai.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên chó cho thấy tadalafil có thể gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Hai thử nghiệm lâm sàng sau đó cho thấy ảnh hưởng này hầu như không đáng kể mặc dù đã ghi nhận sự giảm nồng độ tinh trùng trên một số nam giới.

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

Tadalafil gây ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mặc dù đã có báo cáo về chứng chóng mặt là như nhau giữa nhóm điều trị bằng tadalafil và nhóm giả dược trong các thử nghiệm lâm sàng, các bệnh nhân nên được tư vấn về các triệu chứng có thể xảy ra trước khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Các nghiên cứu tương tác thuốc được đề cập dưới đây được thực hiện với tadalafil 10 mg và / hoặc 20 mg. Cần lưu ý những tương tác chỉ được thực hiện với liều tadalafil 10 mg do chưa thể loại trừ hoàn toàn các tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng có thể xảy ra khi dùng liều cao hơn.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến tadalafil

Các thuốc ức chế cytochrome P450

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Khi sử dụng cùng một thuốc ức chế chọn lọc CYP3A4 là ketoconazol (liều 200 mg mỗi ngày), AUC của tadalafil (10 mg) tăng 2 lần và C_{max} tăng 15% so với giá trị AUC và C_{max} khi sử dụng tadalafil đơn độc. Ketoconazol (liều 400 mg hàng ngày) làm tăng AUC của tadalafil (20 mg) 4 lần và tăng C_{max} 22%. Ritonavir (liều 200 mg hai lần mỗi ngày), một thuốc ức chế protease có tác dụng ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng AUC của tadalafil (liều 20 mg) 2 lần nhưng không ảnh hưởng đến C_{max} của thuốc này. Ritonavir (liều 500 mg hoặc 600 mg hai lần mỗi ngày) làm tăng AUC 32% và giảm C_{max} 30% của tadalafil (20 mg). Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc đặc hiệu chưa được thực hiện, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời tadalafil với các thuốc ức chế protease khác như saquinavir và các chất ức chế CYP3A4 khác như erythromycin, clarithromycin, itraconazole và nước ép bưởi chùm vì các chất này có thể làm tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương.

Do đó, tỷ lệ các phản ứng có hại trong mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc** có thể gia tăng.

Các chất vận chuyển

Vai trò của các chất vận chuyển (như, p-glycoprotein) đối với tadalafil chưa được xác định. Do đó, có thể tồn tại nguy cơ tương tác thuốc thông qua cơ chế ức chế các chất vận chuyển.

Các chất cảm ứng Cytochrome P450

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

Ảnh hưởng của tadalafil đối với các sản phẩm khác

Các nitrate

Qua các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5 mg, 10 mg và 20 mg) cho thấy làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrate. Do đó, chống chỉ định dùng tadalafil cho những bệnh nhân đang sử dụng các nitrate hữu cơ. Dựa trên kết quả của một nghiên cứu lâm sàng, trong đó 150 bệnh nhân sử dụng tadalafil liều 20 mg hàng ngày trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi vào các thời điểm khác nhau, tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và biến mất sau 48 giờ kể từ liều tadalafil cuối cùng. Do đó, ở bệnh nhân đã được chỉ định điều trị bằng tadalafil (2,5-20 mg) và việc sử dụng nitrate được coi là cần thiết trong những tình huống đe dọa tính mạng, cần đợi ít nhất 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng trước khi xem xét dùng nitrate. Trong trường hợp này, nên sử dụng nitrate dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ và theo dõi huyết động thích hợp.

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

Việc kết hợp đồng thời doxazosin (4 mg và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (5 mg mỗi ngày và 20 mg 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 xuất hiện các triệu chứng, bao gồm ngất. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dạng phối hợp này.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện ở một số lượng ít người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận tương tác như trên đối với alfluzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng tadalafil ở những bệnh nhân đang điều trị với bất kỳ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt là người cao tuổi. Nên bắt đầu sử dụng thuốc với liều thấp nhất và hiệu chỉnh liều từ từ.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, khả năng hiệp đồng tăng tác dụng hạ huyết áp của tadalafil với các thuốc hạ huyết áp đã được nghiên cứu. Các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp chính đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipine), thuốc ức chế men chuyển (enalapril), thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazide (bendroflumazide) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (bao gồm nhiều thuốc với các liều dùng khác nhau, dùng đơn độc hoặc kết hợp với thiazide, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta và / hoặc chẹn alpha). Tadalafil (liều 10 mg, ngoại trừ các nghiên cứu với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và amlodipine liều 20 mg) không thể hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng với bất kỳ nhóm nào. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) được sử dụng đồng thời với số lượng lên tới 4 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp. Ở các bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc hạ huyết áp, sự thay đổi thông số huyết động có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Trong trường hợp này, mức độ hạ huyết áp trên các bệnh nhân có huyết áp đã kiểm soát tốt rất ít, và tương tự như trên các đối tượng khỏe mạnh. Trên các bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát, mức độ hạ huyết áp nhiều hơn mặc dù điều này không liên quan đến các triệu chứng hạ huyết áp ở hầu hết các bệnh nhân. Trên các bệnh nhân đang sử dụng đồng thời

với các thuốc hạ huyết áp, tadalafil 20 mg có thể gây hạ huyết áp, tuy nhiên ảnh hưởng này thường nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng (ngoại trừ thuốc chẹn alpha - doxazosin xem ở trên). Phân tích các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng pha 3 cho thấy không có sự khác biệt về các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân dùng tadalafil kèm hoặc không kèm các thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, cần tư vấn cho bệnh nhân về nguy cơ hạ huyết áp có thể xuất hiện khi sử dụng đồng thời với các thuốc hạ huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy thêm tác dụng hạ huyết áp toàn thân giữa thuốc ức chế PDE5 và riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các chất ức chế PDE5. Chưa có bằng chứng về tác dụng có lợi của dạng phối hợp này trên các đối tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các chất ức chế PDE5, kể cả tadalafil.

Thuốc ức chế 5-alpha reductase (5-ARIs)

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

Các cơ chất của CYP1A2 (như theophylline)

Khi dùng tadalafil 10 mg cùng với theophylline (một chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không phát hiện thấy tương tác về dược động học. Tác dụng dược lý bất thường duy nhất là làm tăng nhẹ nhịp tim (3,5 nhịp/phút). Mặc dù ảnh hưởng này khá nhỏ và không có ý nghĩa lâm sàng, cần cân nhắc khi sử dụng đồng thời các thuốc này.

Ethinylestradiol và Terbutaline

Tadalafil đã được chứng minh là làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol và terbutaline, mặc dù hậu quả lâm sàng của việc này là không chắc chắn.

Rượu

Nồng độ cồn (nồng độ tối đa trong máu trung bình 0,08%) không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không ghi nhận sự thay đổi về nồng độ tadalafil trong 3 giờ sau khi dùng đồng thời với rượu. Rượu được sử dụng theo cách thích hợp để tốc độ hấp thu rượu là tối ưu (nhịn đói qua đêm cho đến 2 giờ sau khi uống rượu).

Tadalafil (20 mg) không làm tăng tác dụng hạ huyết áp trung bình do rượu (0,7 g / kg hoặc xấp xỉ 180 mL rượu [vodka] 40% ở nam giới nặng 80 kg), tuy nhiên, đã ghi nhận hiện tượng chóng mặt và hạ huyết áp tư thế trên một số người tình nguyện. Khi dùng tadalafil với liều lượng rượu thấp hơn (0,6 g / kg), không ghi nhận hạ huyết áp, đồng thời triệu chứng chóng mặt được ghi nhận với tần suất tương tự như khi chỉ sử dụng rượu. Tadalafil (10 mg) không làm tăng ảnh hưởng của rượu đến chức năng nhận thức.

Các thuốc được chuyển hóa bởi Cytochrome P450

Tadalafil được cho là không gây ức chế hoặc cảm ứng có ý nghĩa lâm sàng đối với quá trình chuyển hóa của các thuốc khác thông qua CYP450. Các nghiên cứu đã xác nhận rằng tadalafil không ức chế hoặc cảm ứng các isoform CYP450, bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 và CYP2C19.

Các cơ chất của CYP2C9 (như R-warfarin)

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có tác động nhiều trên lâm sàng lên mức độ phơi nhiễm (AUC) S-warfarin hoặc R-warfarin (một cơ chất của CYP2C9), đồng thời tadalafil cũng không ảnh hưởng đến mức độ thay đổi thời gian prothrombin gây ra bởi warfarin.

Aspirin

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không tăng cường tác dụng làm tăng thời gian chảy máu của acid acetylsalicylic.

Thuốc điều trị đái tháo đường

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

Tương kỵ

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

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

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi được ghi nhận từ các báo cáo tự nguyện và từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược (bao gồm tổng số 8022 bệnh nhân dùng tadalafil và 4422 bệnh nhân dùng giả dược) để điều trị rối loạn cương dương với liều một lần mỗi ngày theo nhu cầu và để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính với liều một lần mỗi ngày.

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

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

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

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

² Các phản ứng có hại được ghi nhận trong giai đoạn sau khi sản phẩm lưu hành trên thị trường nhưng không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược.

³ Thường gặp hơn khi dùng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Mô tả các phản ứng bất lợi đã liệt kê

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

Các đối tượng đặc biệt khác

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân trên 65 tuổi để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính còn hạn chế. Trong các thử nghiệm lâm sàng với tadalafil sử dụng theo nhu cầu để điều trị rối loạn cương dương, tiêu chảy đã được ghi nhận thường gặp hơn trên các bệnh nhân trên 65 tuổi. Trong các thử nghiệm lâm

sàng với tadalafil liều 5 mg dùng một lần mỗi ngày để điều trị tăng sinh tuyến tiền liệt lành tính, chóng mặt và tiêu chảy đã được ghi nhận thường gặp hơn trên các bệnh nhân trên 75 tuổi.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc tác động trên hệ tiết niệu-sinh dục, thuốc điều trị rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE08

Cơ chế tác dụng

Tadalafil ức chế chọn lọc và thuận nghịch guanosine monophosphate vòng (cGMP) chuyên biệt trên enzyme phosphodiesterase tuýp 5 (PDE5). Khi có kích thích tình dục gây giải phóng nitric oxide cục bộ, sự ức chế PDE5 bởi tadalafil sẽ làm tăng nồng độ cGMP tại thể hang. Điều này dẫn đến giãn cơ trơn và tăng lưu lượng máu vào trong các mô của dương vật, do đó, gây cương dương. Tadalafil không thể hiện tác dụng trong trường hợp không có kích thích tình dục.

Tác dụng dược lực học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tadalafil có tác dụng ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là enzyme có mặt ở cơ trơn thể hang, cơ trơn nội tạng và mạch máu, cơ vân, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác dụng của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterase khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn 10.000 lần so với PDE1, PDE2 và PDE4, là những enzyme có ở tim, não, mạch máu, gan và các cơ quan khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn 10.000 lần so với PDE3, một enzyme có ở tim và mạch máu.

Tính chọn lọc của thuốc trên PDE5 so với PDE3 có ý nghĩa quan trọng do PDE3 là một enzyme liên quan đến chức năng co bóp của tim. Ngoài ra, hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, một enzyme có ở giác mạc và tham gia vào quá trình truyền tín hiệu hình ảnh. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 cũng mạnh hơn 10.000 lần so với PDE7 đến PDE10.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Ở người khỏe mạnh, so sánh tadalafil với giả dược không thấy có khác biệt về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương dù đo ở tư thế nằm ngửa (trị số giảm tối đa trung bình 1,6/0,8

mmHg) hay đo ở tư thế đứng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương (trị số giảm tối đa trung bình 0,2/4,6 mmHg) và không có thay đổi nhiều trên nhịp tim.

Trong một nghiên cứu nhằm khảo sát các tác động của tadalafil trên thị giác, bằng thử nghiệm Farnsworth-Munsell 100 sắc thái, không phát hiện thấy có rối loạn về phân biệt màu sắc (xanh nước biển/ xanh lá cây). Phát hiện này phù hợp với ái lực thấp của tadalafil đối với PDE6 so với PDE5. Qua tất cả các nghiên cứu, báo cáo về sự thay đổi màu sắc thì hiếm gặp (< 0,1%).

Ba thử nghiệm thực hiện trên nam giới để đánh giá tác động tiềm tàng đến sự sinh tinh trùng của tadalafil 10 mg (nghiên cứu trong 6 tháng) và 20 mg (một nghiên cứu trong 6 tháng, một nghiên cứu trong 9 tháng) sử dụng mỗi ngày. Trong hai nghiên cứu này, số lượng và nồng độ tinh trùng giảm do sử dụng tadalafil không liên quan đến lâm sàng. Không thấy có tác động trên các thông số khác như khả năng di động, hình thái, FSH.

Rối loạn cương dương

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

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần được thực hiện trên 186 bệnh nhân (142 bệnh nhân sử dụng tadalafil và 44 bệnh nhân dùng giả dược) mắc rối loạn cương dương thứ phát sau chấn thương cột sống, tadalafil cải thiện đáng kể chức năng cương dương, thể hiện ở trung bình tỷ số lần quan hệ tình dục thành công trên mỗi bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil 10 mg hoặc 20 mg (liều linh động, dùng theo nhu cầu) là 48% so với 17% ở nhóm giả dược.

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

Để đánh giá liều tadalafil 1 lần/ngày với liều 2,5 mg, 5 mg và 10 mg, ba nghiên cứu lâm sàng ban đầu được thực hiện trên 853 bệnh nhân ở các độ tuổi khác nhau (từ 21-82 tuổi) và thuộc các sắc tộc, mắc chứng rối loạn cương dương ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng) và căn nguyên. Trong hai nghiên cứu chính về hiệu quả của quần thể nói chung, tỷ lệ trung bình các lần giao hợp thành công là 57 và 67 % đối với tadalafil (5 mg), 50 % đối với tadalafil (2,5 mg) so với 31 và 37 % so với giả dược. Trong nghiên cứu ở những bệnh nhân bị rối loạn cương dương thứ phát do bệnh tiểu đường, tỷ lệ 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 % so với giả dược.

Hầu hết bệnh nhân trong ba nghiên cứu đều đáp ứng với điều trị bằng thuốc ức chế PDE5. Trong nghiên cứu sau đó, 217 bệnh nhân chưa từng điều trị với thuốc ức chế PDE5 được chọn ngẫu nhiên để dùng tadalafil (5 mg) mỗi ngày một lần so với giả dược. Tỷ lệ trung bình các lần giao hợp thành công là 68% ở bệnh nhân dùng tadalafil so với 52% ở bệnh nhân dùng giả dược.

Bệnh nhi

Một nghiên cứu đã được tiến hành trên các bệnh nhi mắc chứng loạn dưỡng cơ Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) không thấy bằng chứng về hiệu quả điều trị của tadalafil. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhóm song song, mù đôi, có đối chứng với giả dược, 3 nhánh được tiến hành ở 331 bé trai từ 7-14 tuổi bị DMD được điều trị đồng thời tadalafil và corticosteroid. Nghiên cứu mù đôi trong 48 tuần, bệnh nhân được phân chia sử dụng ngẫu nhiên tadalafil 0,3 mg / kg, tadalafil 0,6 mg / kg hoặc giả dược hàng ngày. Tadalafil không cho thấy hiệu quả trong việc làm chậm sự suy giảm ambulation trên bệnh nhi được đo bởi chỉ số khoảng cách đi bộ trong 6 phút (6MWD): Phương pháp bình phương tối thiểu (LS) ở tuần 48 là -51,0 mét (m) ở nhóm giả dược so với -64,7 m ở nhóm tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) và -59,1 m ở nhóm tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Ngoài ra, không có bằng chứng về hiệu quả từ bất kỳ phân tích nào được thực hiện trong nghiên cứu này. Các kết quả an toàn từ nghiên cứu này phù hợp với hồ sơ an toàn có sẵn của tadalafil và các biến cố bất lợi dự kiến ở nhóm bệnh nhi mắc DMD điều trị với corticosteroid.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Tốc độ và mức độ hấp thu tadalafil không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó, tadalafil có thể sử dụng kèm hoặc không kèm với thức ăn. Thời điểm dùng thuốc (buổi sáng so với buổi tối sau khi dùng liều đơn 10 mg) không gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến tốc độ và mức độ hấp thu.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình khoảng 63 lít, cho thấy tadalafil có khả năng phân bố vào các mô. Tại nồng độ điều trị 94% tadalafil trong huyết tương gắn kết với protein. Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng đến tỷ lệ gắn kết với protein.

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

Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP3A4). Chất chuyển hóa chính có mặt trong tuần hoàn là methylcatechol glucuronide. Hoạt tính của chất chuyển hóa này đối với

PDE5 kém hơn ít nhất 13000 lần so với tadalafil. Do đó, chất này được dự đoán sẽ không thể hiện hoạt tính lâm sàng tại nồng độ chuyển hóa ghi nhận được trong điều trị.

Thải trừ

Độ thanh thải đường uống trung bình của tadalafil là 2,5 l/giờ và thời gian bán thải trung bình là 17,5 giờ trên các đối tượng khỏe mạnh. Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không có hoạt tính, phần lớn qua phân (khoảng 61% liều dùng) và một phần ít hơn qua nước tiểu (khoảng 36% liều dùng).

Tuyến tính | Không tuyến tính

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

Dược động học được phân tích 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.

Các đối tượng đặc biệt

Người già

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

Suy thận

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

Suy gan

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

Bệnh nhân đái tháo đường

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 4 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

USP

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất và xuất xưởng:

Apotex Inc.

50 Steinway BLVD, Etobicoke, ON, Canada, M9W 6Y3

Cơ sở đóng gói:

Apotex Inc.

4100 Weston RD., Toronto, ON, Canada, M9L 2Y6

