



CIDAFIL 20

Tadalafil 20 mg

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Tadalafil 20 mg

Thành phần tá dược: Sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, maize starch, starch pregelatinized (maize), crospovidone, lactose monohydrate, opadry II 32K12884 yellow (triacetin, hypromellose, titanium dioxide (E171), yellow ferric oxide (E172), lactose monohydrate).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu vàng đậm.

CHỈ ĐỊNH:

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

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

Không chỉ định Cidafil 20 cho phụ nữ.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Dùng cho nam giới trưởng thành:

Liều dùng tối đa được khuyến cáo là 20 mg, được dùng trước khi dự tính sinh hoạt tình dục, áp dụng khi liều tadalafil 10 mg không đạt hiệu quả hữu hiệu. Có thể sử dụng ít nhất 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục. Số lần sử dụng thuốc tối đa là một lần mỗi ngày. Không khuyến cáo sử dụng hàng ngày.

Tadalafil được chứng minh có hiệu quả lên đến 36 giờ sau khi uống và có tác dụng sớm lúc 16 phút sau khi dùng thuốc.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân nam bị suy thận: Không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hay trung bình. Với bệnh nhân bị suy thận nặng, liều khuyến dùng tối đa là 10 mg.

Bệnh nhân nam bị suy gan: Các dữ liệu về an toàn của tadalafil trên bệnh nhân suy gan nặng còn hạn chế (nhóm C Child-Pugh); nếu kê toa, bác sĩ điều trị cần phải cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp. Không có sẵn dữ liệu về việc sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho bệnh nhân suy gan.



Bệnh nhân nam bị đái tháo đường: Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân đái tháo đường.

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

Cách dùng: Sử dụng đường uống, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với hoạt chất hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc được liệt kê ở mục *Thành phần*.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil có biểu hiện làm tăng tác động hạ huyết áp của các nitrates. Đây được cho là kết quả từ tác động phối hợp của nitrates và tadalafil trên chu trình nitric oxide/cGMP. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng Cidafil 20 cho những bệnh nhân đang sử dụng các chất nitrates hữu cơ dưới bất cứ dạng nào.

Cidafil 20 không được dùng cho bệnh nhân nam bị bệnh tim mạch mà hoạt động tình dục không được khuyến cáo. Thầy thuốc cần lưu ý đến nguy cơ bệnh tim tiềm ẩn do hoạt động tình dục ở những bệnh nhân có sẵn bệnh tim mạch từ trước.

Những nhóm bệnh nhân có bệnh tim mạch sau đây đã không được trải qua các thử nghiệm lâm sàng và do đó chống chỉ định sử dụng tadalafil với:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày,
- Bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định hay có cơn đau thắt ngực xảy ra trong khi giao hợp,
- Bệnh nhân thuộc nhóm 2 theo xếp loại của Hội Tim New York hoặc là suy tim trở nặng hơn trong vòng 6 tháng vừa qua,
- Bệnh nhân bị loạn nhịp tim không kiểm soát được, huyết áp thấp (< 90/50 mmHg), hay tăng huyết áp không kiểm soát được,
- Bệnh nhân bị đột quy trong vòng 6 tháng vừa qua.

Chống chỉ định Cidafil 20 cho bệnh nhân mất thị lực một bên mắt do bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do động mạch (NAION), bất kể trước đây có hay không có liên quan đến sự phơi nhiễm chất ức chế PDE5.

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng:

Trước khi điều trị với Cidafil 20:

Cần phải hỏi bệnh sử và khám thực thể để chẩn đoán rối loạn cương dương cũng như xác định các nguyên nhân tiềm ẩn kèm theo, trước khi tiến hành kê toa sử dụng các loại dược phẩm.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị nào đối với rối loạn cương dương, thầy thuốc cần lưu ý đến tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì có một mức độ về nguy cơ tim mạch đi kèm với hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, kết quả là huyết áp giảm nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua và như vậy sẽ làm tăng thêm tiềm năng tác động hạ huyết áp của các nitrate.



Việc đánh giá rối loạn cương dương cần phải xem xét cả những nguyên nhân tiềm ẩn kèm theo để xác định phương pháp điều trị thích hợp sau khi đã đánh giá về bệnh lý của bệnh nhân. Hiện nay không biết là tadalafil có hiệu quả hay không trên những bệnh nhân có phẫu thuật vùng chậu hay phẫu thuật tuyến tiền liệt triệt để không giữ dây thần kinh.

Về tim mạch:

Đã gặp khi đưa thuốc ra thị trường và/hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng, các hiện tượng tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, tử vong đột ngột do bệnh tim, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quỵ, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh. Hầu hết bệnh nhân mà gặp những biến cố này đều đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, khó có thể xác định dứt khoát xem các biến cố nêu trên có liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ này không, tới sử dụng Cidafil 20, tới hoạt động tình dục hoặc là do phối hợp của những yếu tố này hoặc các yếu tố khác nữa.

Những bệnh nhân đang dùng thuốc nhóm chẹn alpha-1, khi dùng đồng thời với Cidafil 20 có thể có hạ huyết áp triệu chứng ở một vài bệnh nhân. Vì vậy, khuyến cáo không dùng đồng thời tadalafil và doxazosin.

Thị lực:

Khiếm thị và các trường hợp bị bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do động mạch (NAION) đã được báo cáo có liên quan tới việc dùng tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác. Phân tích dữ liệu quan sát cho thấy có tăng nguy cơ mắc 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 có liên quan với tất cả các bệnh nhân dùng tadalafil, trong trường hợp xuất hiện khiếm thị đột ngột, bệnh nhân nên dừng thuốc và tham khảo ý kiến của 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 có trong một số trường hợp (như tuổi tác, bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp và tiền sử bị mất thính lực trước đây) nên khuyến bệnh nhân ngừng dùng tadalafil và cần được chăm sóc y tế ngay trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

Suy thận:

Do diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil tăng, kinh nghiệm lâm sàng hạn chế, và không có khả năng loại bỏ tác động bởi thẩm tách; nếu kê đơn Cidafil 20, bác sĩ nên xem xét đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ cho từng bệnh nhân. Ở bệnh nhân suy thận nặng, liều tối đa khuyến cáo dùng là 10 mg. Không khuyến cáo dùng tadalafil 20 mg cho bệnh nhân suy thận nặng.

Suy gan:

Các dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của việc dùng tadalafil 20 mg đơn liều trong những nhóm bệnh nhân bị suy gan nặng (nhóm C Child-Pugh) còn hạn chế. Nếu có chỉ định kê toa cho bệnh nhân này, thầy thuốc cần phải cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của từng trường hợp. Chưa có dữ liệu về sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil ở những bệnh nhân suy gan.

Cương cứng dương vật kéo dài và biến dạng giải phẫu dương vật:



Bệnh nhân bị cương dương vật kéo dài 4 giờ hoặc lâu hơn, cần khuyến cáo phải được trợ giúp về y khoa ngay. Nếu cương dương vật không được điều trị ngay, có thể tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương.

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

Sử dụng cùng với các thuốc ức chế CYP3A4:

Cần thận trọng khi kê đơn Cildenafil 20 cho những bệnh nhân đang dùng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazole và erythromycin) vì đã quan sát thấy diện tích dưới đường cong (AUC) của sildenafil tăng khi dùng phối hợp với các thuốc này.

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

Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp sildenafil 20 mg với các chất ức chế PDE5 hoặc các thuốc khác để điều trị rối loạn cương dương chưa được nghiên cứu. Do đó, khuyến cáo không nên dùng phối hợp sildenafil 20 mg với các loại thuốc này.

Lactose:

Cildenafil 20 có chứa lactose. Bệnh nhân có những vấn đề về di truyền hiếm gặp liên quan đến không dung nạp galactose, thiếu hụt enzyme Lactase hay rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Natri:

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không có natri”.

Thận trọng đặc biệt khi tiêu hủy:

Thuốc không dùng hoặc hủy bỏ phải vứt bỏ theo đúng các yêu cầu của địa phương.

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

Cildenafil 20 không được chỉ định cho phụ nữ.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Hiện chưa có nhiều dữ liệu về việc sử dụng sildenafil ở phụ nữ mang thai. Những nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc không gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự mang thai, sự phát triển của phôi hay bào thai, quá trình sinh nở hoặc sau sinh. Thận trọng nhất là tránh dùng Cildenafil 20 trong khi mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Dữ liệu về độc tính, dược lực học ở động vật cho thấy sildenafil bài tiết vào sữa. Nguy cơ đối với trẻ đang bú mẹ là không thể loại trừ. Không nên sử dụng Cildenafil 20 trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Ảnh hưởng đã được ghi nhận khi thử nghiệm trên chó cho thấy làm suy giảm khả năng sinh sản.



Hai nghiên cứu lâm sàng tiếp theo cho thấy tác động này không xảy ra ở người, mặc dù nồng độ tình dục liên quan sát thấy giảm ở một số nam giới.

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

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

Mặc dù trong các thử nghiệm lâm sàng, tỷ lệ các báo cáo về chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và tadalafil là tương tự nhau, bệnh nhân vẫn nên lường trước về phản ứng của Cidafil 20 đối với họ trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Nhiều nghiên cứu về tương tác thuốc với tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg đã được thực hiện và mô tả dưới đây. Trong các công trình này, liều tadalafil sử dụng chỉ là 10 mg, do đó các triệu chứng lâm sàng liên quan đến việc sử dụng liều cao hơn để đánh giá tương tác thuốc không thể liệt kê hoàn toàn được.

Tác động của các thuốc khác đối với tadalafil:

Các chất ức chế cytochrome P450:

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazole (liều 200 mg/ngày) khi dùng phối hợp với tadalafil làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (liều 10 mg) gấp đôi và Cmax 15% khi so sánh với giá trị AUC và Cmax của tadalafil (10 mg) khi sử dụng đơn độc. Ketoconazole (liều 400 mg/ngày) làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (20 mg) gấp 4 lần và Cmax 22%. Ritonavir, một thuốc ức chế protease (200 mg x 2 lần/ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (20 mg) gấp 2 lần nhưng không có thay đổi về Cmax. Mặc dù các tương tác chuyên biệt chưa được nghiên cứu, một vài chất ức chế enzyme protease khác, như saquinavir, và những chất ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazole và nước ép bưởi chùm khi sử dụng đồng thời với tadalafil cần phải thận trọng vì chúng có thể làm tăng nồng độ của tadalafil trong huyết tương. Như vậy, tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn được liệt kê tại mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc* cũng có thể tăng.

Các chất chuyên chở:

Vai trò của các chất chuyên chở (như p-glycoprotein) với tadalafil chưa được biết. Do đó, có khả năng tương tác thuốc nếu các chất chuyên chở bị ức chế.

Các chất cảm ứng cytochrome P450:

Một chất cảm ứng CYP3A4, rifampicin, làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) tadalafil tới 88% khi so sánh với giá trị AUC của tadalafil (10 mg) chỉ sử dụng đơn độc. Việc giảm diện tích dưới đường cong có thể làm giảm tác dụng của tadalafil, tuy nhiên mức độ giảm chưa được biết trước. Các chất cảm ứng CYP3A4 khác như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin cũng có thể làm giảm nồng độ của tadalafil trong huyết tương.

Ảnh hưởng của tadalafil đối với những thuốc khác:



Các nitrates:

Kết quả của các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng cho thấy tadalafil (5 mg, 10 mg, và 20 mg) có biểu hiện làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrates. Do đó, chống chỉ định sử dụng Cidafil 20 cho bệnh nhân đang dùng bất cứ dạng thuốc nào của nitrate hữu cơ. Dựa trên kết quả của một thử nghiệm lâm sàng, trong đó 150 đối tượng được chỉ định dùng liều hằng ngày tadalafil 20 mg trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin đặt dưới lưỡi tại các thời điểm khác nhau, sự tương tác thuốc kéo dài trên 24 giờ và không thấy sự tương tác nữa sau 48 giờ tính từ liều tadalafil cuối cùng. Vì vậy, trong trường hợp bệnh nhân đã sử dụng tadalafil (khoảng liều từ 2,5 mg – 20 mg) và chỉ định nitrate được cho là giải pháp cần thiết trong những tình huống đe dọa mạng sống, nên lưu ý là việc sử dụng nitrate cần ít nhất 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng. Trong những trường hợp này, nitrate chỉ được sử dụng với sự giám sát chặt chẽ bằng các máy thích hợp để theo dõi về huyết động học.

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

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

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

Trong các nghiên cứu thực hiện về dược lý lâm sàng, khả năng tadalafil làm tăng tác động hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp cũng đã được khảo sát. Các nhóm thuốc hạ huyết áp chủ yếu đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipine), thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE) (enalapril), thuốc chẹn thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazide (bendrofluzide), và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (bao gồm các loại và liều dùng khác nhau, dùng đơn độc hoặc phối hợp với thiazide, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn thụ thể beta và/hoặc chẹn thụ thể alpha). Tadalafil (10 mg, ngoại trừ các thử nghiệm với các chất ức chế thụ thể angiotensin II và amlodipine đã sử dụng liều 20 mg) đã không thấy có các tương tác thuốc với biểu hiện lâm sàng rõ rệt đối với bất kỳ loại nào trong nhóm này. Trong nghiên cứu về dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) được nghiên cứu phối hợp với đến 4 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp. Ở những đối tượng dùng nhiều thuốc hạ huyết áp, sự dao động về huyết áp thoáng qua xuất hiện có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Về mặt này, những đối tượng nghiên cứu có mức huyết áp được kiểm soát tốt, thì tình trạng hạ huyết áp là tối thiểu và tương tự như ở người khỏe mạnh. Ở những đối tượng nghiên cứu mà huyết áp không được kiểm soát tốt, sự hạ huyết áp nhiều hơn, mặc dù vậy sự hạ huyết áp này không kèm theo những triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn đối tượng. Bệnh nhân sử dụng đồng thời tadalafil 20 mg với các loại thuốc điều trị tăng huyết áp, có thể sẽ có tụt huyết áp, nhưng thường giảm ít và không có thay đổi rõ rệt trên lâm sàng (trừ trường hợp dùng chung với thuốc chẹn alpha – đã được đề cập phía trên). Phân tích dữ liệu các thử nghiệm lâm sàng ở pha 3 cho thấy không có sự nhau về các tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân dùng tadalafil có kèm hay không các thuốc điều trị tăng huyết áp. Tuy nhiên, cần phải có lời khuyên thích hợp cho



bệnh nhân về khả năng có thể xảy ra tụt huyết áp khi được điều trị chung với các thuốc điều trị tăng huyết áp.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy sự tăng tác dụng hạ huyết áp hệ thống khi phối hợp các chất ức chế PDE5 với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các chất ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng đáng khích lệ khi phối hợp trong nhóm nghiên cứu. Chống chỉ định phối hợp riociguat với các chất ức chế PDE5, trong đó có tadalafil.

Các cơ chất CYP1A2 (như theophylline):

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

Ethinylestradiol và terbutaline:

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

Rượu:

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

Các thuốc chuyển hóa bởi cytochrome P450:

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

Các cơ chất CYP2C9 (như R-warfarin):

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có tác động có ý nghĩa trên lâm sàng liên quan đến diện tích dưới đường cong (AUC) khi sử dụng chung với S-warfarin hay R-warfarin (cơ chất CYP2C9) cũng như tadalafil không làm thay đổi thời gian prothrombin khi dùng chung với warfarin.



Tadalafil (10 mg và 20 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu khi dùng chung với acid acetyl salicylic.

Các thuốc điều trị đái tháo đường:

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

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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt sơ lược về tính an toàn:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở những bệnh nhân dùng tadalafil là nhức đầu, chứng khó tiêu, đau lưng và đau cơ, mức độ xảy ra tăng cùng với liều dùng tăng. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường thoáng qua và nhìn chung là nhẹ hoặc trung bình.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn:

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn được ghi nhận từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (bao gồm tổng cộng 8022 bệnh nhân sử dụng tadalafil 20 mg và 4422 bệnh nhân dùng giả dược) cho điều trị rối loạn cương dương theo nhu cầu và ngày một lần và điều trị u xơ tiền liệt tuyến ngày một lần.

Quy ước về 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 $< 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa được ghi nhận (không thể dự đoán từ các dữ liệu hiện có).

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>			
		Các phản ứng quá mẫn.	Phù mạch ²
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>			
	Đau đầu	Chóng mặt	Đột quỵ ¹ (bao gồm hiện tượng xuất huyết), ngất xỉu, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua ¹ , đau nửa đầu ² , động kinh, mất trí nhớ thoáng qua
<i>Rối loạn mắt</i>			
		Nhìn mờ, những cảm giác được mô tả như đau tại mắt.	Khiếm khuyết thị giác, sưng mí mắt, xung huyết kết mạc, bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do động mạch (NAION) ² , tắc mạch võng mạc ²



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

- (1) Hầu hết các bệnh nhân đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- (2) Các biến cố bất lợi được báo cáo qua theo dõi hậu mãi không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được.
- (3) Được ghi nhận thường xuyên hơn ở bệnh nhân dùng tadalafil khi đã uống các thuốc hạ huyết áp.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Sự tăng nhẹ tỷ lệ bất thường về điện tâm đồ, nhịp tim chậm xoang nguyên phát, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với tadalafil 1 lần/ngày so với giả được. Hầu hết các bất thường về điện tâm đồ này không liên quan với các tác dụng không mong muốn.

Các nhóm dân số đặc biệt khác:



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

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Những liều đơn đến 500 mg tadalafil đã được thử nghiệm trên người khỏe mạnh và liều nhiều lần mỗi ngày lên đến 100 mg đã được dùng cho bệnh nhân. Các tác dụng không mong muốn xảy ra cũng tương tự như những tác dụng không mong muốn của liều thấp hơn. Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn cần được thực hiện tùy theo yêu cầu. Thẩm tách máu tác động không đáng kể đến sự thải trừ tadalafil.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Nhóm tiết niệu, thuốc được dùng trong chỉ định rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE08

Cơ chế tác dụng:

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, có hồi phục phosphodiesterase 5 (PDE5) đặc hiệu guanosine monophosphate vòng (cGMP). Khi kích thích tình dục dẫn đến phóng thích nitric oxide tại chỗ, sự ức chế PDE5 do tác động của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Kết quả là giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào trong mô dương vật, từ đó tạo ra cương dương vật. Tadalafil không có tác dụng khi không có kích thích tình dục.

Tác dụng dược lý học:

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tadalafil 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 động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn trên các phosphodiesterase khác. Tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh gấp > 10.000 lần so với PDE1, PDE2 và PDE4, là những enzyme tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và các cơ quan khác. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh gấp > 10.000 lần so với trên PDE3, là enzyme tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc hơn đối với PDE5 so với PDE3 quan trọng vì PDE3 là một enzyme liên quan đến sự co bóp cơ tim. Ngoài ra, tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, là một enzyme tìm thấy trên võng mạc và có vai trò tải nạp hình ảnh. Tadalafil có tác động mạnh hơn trên PDE5 gấp > 10.000 lần so với các enzyme từ PDE7 đến PDE10.

An toàn và hiệu quả lâm sàng:

Ba công trình nghiên cứu đã được thực hiện trên 1054 bệnh nhân tại nhà nhằm xác định khoảng thời gian có đáp ứng của tadalafil. Tadalafil đã chứng minh có ý nghĩa thống kê cải thiện chức năng cương dương và khả năng thành công của cuộc sinh hoạt tình dục cho đến 36 giờ sau khi dùng thuốc, cũng như có khả năng đạt được và duy trì cương sớm lúc 16 phút để giúp giao hợp thành công so với giả dược.

Dùng tadalafil cho người khỏe mạnh, so sánh với giả dược không thấy có khác biệt đáng kể về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương đo ở tư thế nằm ngửa (trị số tối đa giảm trung bình tương



1,6/0,8 mmHg), khi đo ở tư thế đứng huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương (trị số tối đa giảm trung bình 0,2/4,6 mmHg) và không có thay đổi đáng kể trên nhịp tim.

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

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

Tadalafil với các liều từ 2 – 100 mg đã được đánh giá trong 16 thử nghiệm lâm sàng có 3250 bệnh nhân bao gồm những bệnh nhân có rối loạn cương dương các mức độ khác nhau (nhẹ, vừa và nặng), nguyên nhân khác nhau, độ tuổi từ 21 – 86 tuổi và thuộc các dân tộc khác nhau. Đa số bệnh nhân báo cáo có rối loạn cương dương tối thiểu trong 1 năm. Trong công trình nghiên cứu trên số đông bệnh nhân để đánh giá chủ yếu và hiệu quả này, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil 20 mg đã cải thiện chức năng cương dương so với nhóm sử dụng giả được chỉ có 35%. Ngoài ra ở những bệnh nhân có rối loạn cương dương với các mức độ nặng khác nhau đã báo cáo là có cải thiện chức năng khi sử dụng tadalafil 20 mg (lần lượt là 86%, 83%, và 72% cho các mức độ vừa, trung bình và nặng so với 45%, 42% và 19% ở nhóm sử dụng giả được). Trong những công trình nghiên cứu chủ yếu về hiệu quả, 75% các cuộc giao hợp thành công khi sử dụng tadalafil 20 mg so với 32% ở nhóm sử dụng giả được.

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

Nhóm bệnh nhân nhi:

Một nghiên cứu đơn đã được thực hiện ở bệnh nhân nhi mắc chứng loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD), trong đó không có bằng chứng về hiệu quả. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm chứng giả được, song song, 3 nhánh của tadalafil được thực hiện ở 331 bé trai tuổi từ 7 – 14 mắc DMD đang được điều trị đồng thời bằng corticosteroid. Nghiên cứu bao gồm giai đoạn 48 tuần mù đôi, trong đó bệnh nhân được dùng ngẫu nhiên tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, hoặc giả được hằng ngày. Tadalafil không chứng tỏ hiệu quả trong việc làm chậm sự suy giảm khả năng di chuyển được đo bằng kết quả điểm cuối của 6 phút đi bộ (6MWD): thay đổi trung bình ít nhất LS (LS) ở 6MWD ở tuần 48 là -51 m ở nhóm dùng giả được 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 của bất kỳ phân tích thứ cấp nào được thực hiện trong nghiên cứu này. Tổng quan kết quả an toàn từ nghiên cứu này nhìn chung phù hợp với dữ liệu an toàn của tadalafil và các biến cố bất lợi đã lường trước ở bệnh nhân nhi mắc DMD đang sử dụng corticosteroid.



ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Tadalafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và nồng độ huyết tương tối đa trung bình (Cmax) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của tadalafil dùng đường uống chưa được xác định.

Tốc độ và mức độ hấp thu của tadalafil không ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó CIDAFIL 20 có thể uống khi chưa ăn hoặc đã ăn. Thời điểm sử dụng thuốc (buổi sáng so với buổi tối) không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với tốc độ và mức độ hấp thu thuốc.

Phân bố:

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

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

Chuyển hóa:

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi chất đồng dạng cytochrome P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronide. Chất chuyển hóa này có tác dụng kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil về tác động trên PDE5. Vì vậy không thấy có các tác động trên lâm sàng ở các nồng độ quan sát được của các chất chuyển hóa.

Thải trừ:

Độ thanh thải trung bình khi sử dụng bằng đường uống của tadalafil là 2,5 L/h và thời gian bán hủy trung bình là 17,5 giờ trên những người khỏe mạnh. Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hóa không tác dụng, chủ yếu trong phân (khoảng 61% liều thuốc) và với mức độ ít hơn trong nước tiểu (khoảng 36% liều thuốc).

Tuyến tính/không tuyến tính:

Dược động học của tadalafil trên những người khỏe mạnh là đường biểu diễn tuyến tính theo thời gian và liều lượng. Khi các liều lượng vượt quá ngưỡng trong khoảng từ 2,5 – 20 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) sẽ tăng tương ứng theo liều lượng. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 5 ngày với chế độ liều 1 lần/ngày.

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

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi:

Những người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) có độ thanh thải tadalafil thấp hơn, kết quả là diện tích dưới đường cong (AUC) lớn hơn 25% so với những người khỏe mạnh từ 19 – 45 tuổi. Tác động về tuổi này không có tác động đáng kể trên lâm sàng nên không cần phải hiệu chỉnh liều dùng.

Suy thận:



Trong một thử nghiệm lâm sàng về dược động học sử dụng liều duy nhất tadalafil (5 – 20 mg), diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil gấp đôi trên những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 51 – 80 ml/phút) hay vừa (độ thanh thải creatinine là 31 – 50 ml/phút) và ở những người suy thận ở giai đoạn cuối thẩm phân phúc mạc. Ở những bệnh nhân đang thẩm tách, C_{max} cao hơn 41% so với người khỏe mạnh. Thẩm tách máu tác động không đáng kể đến việc thải trừ tadalafil.

Suy gan:

Diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nhẹ hay vừa (Nhóm A và B của Child-Pugh) tương đương với diện tích dưới đường cong ở những người khỏe mạnh khi sử dụng liều 10 mg. Các dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil 20 mg chưa có nhiều trên bệnh nhân suy gan nặng (Nhóm C của Child-Pugh). Nếu chỉ định tadalafil 20 mg cho những bệnh nhân này, thầy thuốc cần cân nhắc từng trường hợp giữa lợi ích và nguy cơ để quyết định. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10 mg cho những bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân đái tháo đường:

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

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Các dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy rằng không có nguy hại nào cho người dựa trên các nghiên cứu theo quy ước về an toàn dược, độc tính liều lặp đi lặp lại, độc hại trên gen, khả năng gây ung thư, và độc tính trên hệ sinh sản.

Không có bằng chứng về tính sinh quái thai, độc trên phôi hay độc trên bào thai ở chuột nhắt và chuột cống với liều lên tới 1000 mg/kg/ngày. Trong một công trình nghiên cứu về phát triển trước và sau khi sanh của chuột nhắt, liều tác động không gây hậu quả là 30 mg/kg/ngày. Đối với chuột có thai, diện tích dưới đường cong (AUC) cho thuốc tự do tại liều này là khoảng 18 lần so với AUC của người ở liều 20 mg.

Không thấy có rối loạn về khả năng sinh sản ở chuột nhắt đực và cái. Ở chó sử dụng liều tadalafil mỗi ngày từ 6 – 12 tháng với liều 25 mg/kg/ngày (ở liều này, diện tích dưới đường cong lớn gấp 3 lần [dao động trong khoảng từ 3,7 – 18,6] so với người dùng liều duy nhất 20 mg) hay cao hơn, có sự suy thoái nội mạc ống sinh tinh của tinh hoàn đưa đến thiếu tinh ở một vài con chó.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 4 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

ATLANTIC PHARMA PRODUCOES FARMACEUTICAS S.A.

Địa chỉ: Rua De Tapada Grande 2, Abrunheira, Sintra, 2710-228, Bồ Đào Nha.