

**Rx Thuốc bán theo đơn**

# **JOVAN T 20**

Tadalafil 20mg

[THÀNH PHẦN] Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Dược chất: Tadalafil 20 mg.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, hydroxypropyl cellulose, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, opadry II 32K520009 vàng (có chứa hypromellose, talc, lactose monohydrat, triacetin, titan dioxide, oxid sắt vàng).

**[MÔ TẢ]**

Viên nén bao phim có màu vàng, hình quả hạnh nhân, một mặt có khắc số "20", mặt còn lại trơn.

**[DẠNG BÀO CHÉ]**

Viên nén bao phim

**[CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ]**

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 tadalafil cho phụ nữ.

**[LIỆU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG]**

Dùng cho nam giới trưởng thành:

Thông thường, liều khuyến cáo là 10 mg, sử dụng trước khi dự tính sinh hoạt tình dục, có thể sử dụng trước hay sau bữa ăn. Trong các trường hợp mà liều 10 mg tadalafil không hiệu quả, có thể tăng đến liều 20 mg. Có thể sử dụng ít nhất là 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục.

Tần số sử dụng thuốc tối đa là 1 lần/ngày.

Sử dụng Tadalafil 10 mg và 20 mg trước khi dự tính sinh hoạt tình dục và không nên sử dụng thuốc liên tục mỗi ngày.

Ở bệnh nhân dự tính thường xuyên sử dụng tadalafil (nghĩa là ít nhất 2 lần mỗi tuần), có thể cân nhắc dùng 1 lần mỗi ngày với liều thấp nhất dựa trên sự lựa chọn của bệnh nhân và ý kiến của thầy thuốc. Ở các bệnh nhân này, liều dùng khuyến cáo là 5 mg, một lần mỗi ngày và sử dụng cùng 1 thời điểm trong ngày. Có thể giảm liều đến 2,5 mg, một lần mỗi ngày dựa trên sự dung nạp thuốc của cơ thể.

Tái kiểm tra định kỳ để xem xét việc có nên sử dụng thuốc hàng ngày hay không.

**Dùng cho bệnh nhân cao tuổi:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

**Dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Ở bệnh nhân suy thận nặng, liều khuyến cáo tối đa là 10 mg. Không khuyến cáo dùng một lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

**Dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan:**

Liều khuyến cáo sử dụng là 10 mg, uống trước khi dự tính sinh hoạt tình dục, có thể sử dụng trước hay sau bữa ăn. Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng về sự an toàn của việc sử dụng viên nén tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh class C) còn hạn chế, thầy thuốc cần đánh giá và cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi kê đơn.

**Dùng cho bệnh nhân đái tháo đường:**

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

**Trẻ em:**

Không dùng cho những người dưới 18 tuổi.

**[CHỐNG CHỈ ĐỊNH]**

Mẫn cảm với hoạt chất hay bất cứ thành phần của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil được ghi nhận làm tăng tác động hạ huyết áp của thuốc nhóm nitrat. Điều này có lẽ do tác động phối hợp của nitrat và tadalafil trên chu trình nitric oxide/cGMP. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng đồng thời tadalafil với các chất nitrat hữu cơ dưới bất cứ dạng nào.

Các tác nhân dùng để điều trị rối loạn cương dương, bao gồm tadalafil, không được sử dụng cho bệnh nhân nam mà hoạt động tình dục cần tránh do bệnh tim mạch. Thầy thuốc cần lưu ý 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 thu nhận trong các thử nghiệm lâm sàng và do đó chống chỉ định tadalafil đối với:

- Bệnh nhân nhồi máu cơ tim mới trong vòng 90 ngày.
- Bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định hay xảy ra đau thắt ngực trong khi giao hợp.
- Bệnh nhân thuộc nhóm 2 theo phân loại của Hội Tim Mạch New York hoặc suy tim nặng hơn trong vòng 6 tháng.
- Bệnh nhân bị loạn nhịp tim không kiểm soát được, hạ huyết áp ( $<90/50$  mmHg), hoặc cao huyết áp không kiểm soát được.
- Bệnh nhân đột quy mới trong vòng 6 tháng.

Tadalafil chống chỉ định ở bệnh nhân mất thị giác 1 bên do bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể có hay không liên quan với sự tiếp xúc với chất ức chế PDE5.

#### [THẬN TRỌNG]

Cần kiểm tra bệnh sử và thăm khám lâm sàng để chẩn đoán rối loạn cương dương cũng như xác định các bệnh tiềm ẩn kèm theo, trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.

Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị nào đối với rối loạn cương dương, thấy thuốc nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì có một mức độ nguy cơ tim mạch đi kèm với hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính làm giãn mạch, kết quả là huyết áp sẽ giảm nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua, như vậy sẽ làm tăng thêm tiềm năng hạ huyết áp của các thuốc nhóm nitrat. Tadalafil (2,5 mg và 5 mg)- Ở bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil có thể gây ra hạ huyết áp. Khi khởi đầu điều trị hàng ngày với tadalafil, nên xem xét trên lâm sàng để điều chỉnh liều của các thuốc chống tăng huyết áp.

Phản ứng tim mạch trầm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, ngưng tim đột ngột, cơn đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quy, thiếu máu cơ tim thoáng qua, đau ngực, tim hồi hộp, tim đập nhanh, đã được ghi nhận trong quá trình lưu hành thuốc và/hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng. Đa số các bệnh nhân này đã có sẵn yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch. Tuy nhiên, cũng khó xác định rõ ràng có phải những phản ứng này liên quan trực tiếp đến yếu tố nguy cơ, do tadalafil, hay do hoạt động tình dục hoặc do kết hợp tất cả các yếu tố này hay do nguyên nhân khác nữa.

Khiếm khuyết về thị giác hay các trường hợp mù NAION đã được ghi nhận có liên quan đến sử dụng tadalafil và các chất ức chế PDE5. Nên khuyến cáo bệnh nhân trong trường hợp đột ngột có khiếm khuyết về thị giác, ngưng sử dụng thuốc và tham vấn thầy thuốc ngay lập tức.

Do sự tăng tiếp xúc với tadalafil (AUC), kinh nghiệm sử dụng trên lâm sàng còn hạn chế, và thiếu khả năng tác động đến sự thanh thải bằng thẩm phán, không nên dùng liều 1 lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

Dữ liệu lâm sàng về sự an toàn khi sử dụng liều tadalafil duy nhất ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh Class C) còn hạn chế. Cũng chưa đánh giá về liều dùng 1 lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Thầy thuốc nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ trước khi kê đơn.

Bệnh nhân bị cương dương vật 4 giờ hay hơn thì cần phải khuyến cáo đi cấp cứu ngay. Nếu cương dương vật không được điều trị ngay, có thể xảy ra tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương.

Các chất dùng để điều trị rối loạn cương dương, bao gồm tadalafil, nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như là dương vật gập góc, bệnh xơ thể hang hay bệnh Peyronie) hay bệnh nhân có những bệnh lý dễ gây ra cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy, bệnh bạch cầu).

Việc đánh giá rối loạn cương dương cần phải xem xét cả những nguyên nhân tiềm ẩn có thể kèm theo để có phương pháp điều trị thích hợp sau khi đã đánh giá về bệnh lý của bệnh nhân.

Chưa biết liệu tadalafil có hiệu quả hay không trên những bệnh nhân có phẫu thuật vùng chậu hay phẫu thuật tuyến tiền liệt.

Ở bệnh nhân sử dụng chẹn alpha, đồng thời với tadalafil có thể xảy ra hạ huyết áp triệu chứng. Không nên phối hợp tadalafil với doxazosin.

Thận trọng khi kê đơn tadalafil cho bệnh nhân đang dùng các chất ức chế CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, và erythromycin) vì đã ghi nhận tăng diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) khi phối hợp với các thuốc này.

Độ an toàn và hiệu quả của sự phối hợp tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác hay các liệu pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Bệnh nhân không nên dùng tadalafil với các thuốc này.

Jovan T có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có vấn đề di truyền về dung nạp galactose, khiếm khuyết men Lap lactase hay rối loạn hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

## [TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC]

Các nghiên cứu về tương tác thuốc thực hiện với tadalafil 10 mg và/hoặc 20 mg và được mô tả dưới đây. Với các nghiên cứu mà chỉ sử dụng tadalafil 10 mg, các tương tác thuốc trên lâm sàng ở liều cao hơn không thể liệt kê hoàn toàn được.

### Tác động của các thuốc khác đối với tadalafil:

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazol (200 mg mỗi ngày), làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (10 mg) gấp 2 lần và tăng nồng độ tối đa (Cmax) khoảng 15%, so với trị số AUC và Cmax khi chỉ dùng tadalafil. Ketoconazol (400 mg mỗi ngày) làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (20 mg) gấp 4 lần và tăng nồng độ tối đa (Cmax) khoảng 22%. Ritonavir, một chất ức chế protease (200 mg, hai lần mỗi ngày), vốn cũng là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 và CYP2D6, tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil (20 mg) gấp 2 lần mà không làm thay đổi nồng độ tối đa Cmax. Mặc dù chưa thực hiện nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt, các chất ức chế protease khác, như saquinavir và các chất ức chế CYP3A4 khác, như là erythromycin, clarithromycin, itraconazol, và nước nho ép, nên thận trọng kết hợp thuốc vì các chất này dự kiến làm tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương. Như vậy, tỷ lệ các phản ứng ngoại ý được liệt kê ở phần *Tác dụng không mong muốn* cũng có thể sẽ tăng.

Chức năng của các chất chuyên chở (ví dụ: p-glycoprotein) trong việc phân bố tadalafil vẫn chưa được biết. Do vậy, nếu các chất này bị ức chế thì sẽ có một tiềm tàng về tương tác thuốc.

Một chất cảm ứng CYP3A4, rifampicin, làm giảm diện tích dưới đường cong AUC khoảng 88%, so với trị số AUC khi chỉ dùng tadalafil (10mg). Điều này dẫn đến làm giảm hiệu quả của tadalafil, tầm quan trọng của việc giảm tác dụng này vẫn chưa được biết. Các chất ức chế CYP3A4 khác như phenobarbital, phenytoin, và carbamazepin, có thể cũng làm giảm nồng độ tadalafil trong huyết tương.

### Tác động của tadalafil đối với các thuốc khác:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5 mg, 10 mg và 20 mg) cho thấy làm tăng tác động hạ huyết áp của thuốc nhóm nitrat. Vì thế, chống chỉ định tadalafil cho bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ dạng nitrat hữu cơ. Dựa trên kết quả nghiên cứu lâm sàng ở 150 bệnh nhân dùng tadalafil 20 mg hàng ngày trong vòng 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi nhiều lần, tương tác này kéo dài hơn 24 giờ và không còn phát hiện sau 48 giờ trôi qua từ khi dùng liều tadalafil gần nhất.

Như vậy, ở bệnh nhân được kê đơn dùng bất cứ liều nào trong khoảng từ 2,5 mg - 20 mg, khi mà việc sử dụng nitrat là biện pháp y tế cần thiết trong tình huống đe dọa tính mạng, chỉ dùng thuốc nhóm nitrat ít nhất là sau 48 giờ kể từ dùng liều tadalafil gần nhất. Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ cùng với tình trạng huyết động ở bệnh nhân dùng thuốc nhóm nitrat.

Phối hợp doxazosin (4 mg và 8 mg, mỗi ngày) và tadalafil (5 mg mỗi ngày và liều duy nhất 20 mg) sẽ làm tăng đáng kể tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế thụ thể alpha này. Tác dụng này kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể biểu hiện triệu chứng, bao gồm ngất. Vì vậy không khuyến cáo dùng chung 2 thuốc này.

Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc thực hiện trên một lượng giới hạn người tình nguyện khỏe mạnh, chưa ghi nhận tác dụng hạ huyết áp khi phối hợp với alfuzosin hay tamsulosin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng tadalafil ở bệnh nhân đang điều trị với bất kỳ thuốc ức chế thụ thể alpha, và lưu ý ở người cao tuổi. Nên khởi đầu điều trị với liều thấp nhất có thể và điều chỉnh liều dần dần.

Trong các nghiên cứu về dược lý lâm sàng, tác dụng tiềm tàng của tadalafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các chất chống tăng huyết áp đã được khảo sát. Các nhóm thuốc chống tăng huyết áp chủ yếu đã được nghiên cứu, bao gồm thuốc ức chế kênh calci (amlodipin), thuốc ức chế men cholinergic (ACE) (lisinopril), thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazid (bendrofluazid) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (bao gồm nhiều loại và các liều khác nhau, dùng đơn thuần hay phối hợp với thiazid, thuốc ức chế kênh calci, thuốc ức chế thụ thể beta và/hoặc thuốc ức chế thụ thể alpha). Tadalafil (10 mg, ngoại trừ các thử nghiệm với thuốc ức chế thụ thể angiotensin và amlodipin mà liều áp dụng là 20 mg) đã không thấy các tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng đối với bất kỳ loại nào trong nhóm này.

Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) phối hợp với đến 4 nhóm thuốc chống tăng huyết áp. Trên đối tượng dùng nhiều loại thuốc chống tăng huyết áp, xuất hiện những biến đổi huyết áp khẩn cấp có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Về vấn đề này, trên những đối tượng nghiên cứu mà có kiểm soát huyết áp tốt, sự hạ áp giảm đến mức tối thiểu và tương tự như khi quan sát ở đối tượng khỏe mạnh. Trong nhóm mà không kiểm soát huyết áp, sự hạ áp lớn hơn mặc dù sự hạ áp này không liên quan đến triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn các đối tượng. Ở bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil 20 mg có thể cảm ứng hạ huyết áp, mà thông thường là giảm ít và không có biểu hiện lâm sàng rõ rệt (ngoại trừ thuốc ức chế thụ thể alpha để cung cấp ở trên). Phân tích dữ liệu nghiên cứu lâm sàng pha 3 cho thấy không có

sự khác biệt về phản ứng ngoại ý ở bệnh nhân dùng tadalafil cùng với/hay không cùng với thuốc chống tăng huyết áp. Tuy nhiên, nên có lời khuyên thích hợp cho bệnh nhân về khả năng có thể hạ huyết áp khi đang điều trị chung với các thuốc chống tăng huyết áp.

Khi dùng tadalafil 10 mg cùng với theophyllin (chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không có tương tác về dược động học. Duy chỉ có một tác động về dược lực học là làm tăng nhẹ nhịp tim (3,5 bpm). Mặc dù tác động này là nhỏ và không đáng kể trên lâm sàng trong nghiên cứu này, cũng nên xem xét khi phối hợp các thuốc này.

Tadalafil đã được chứng minh rằng làm tăng sinh khả dụng của ethinylestradiol đường uống, dự kiến cũng sẽ tăng tương tự như vậy với terbutalin đường uống mặc dù chưa chắc chắn trên lâm sàng.

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 hay 20 mg). Thêm vào đó, không thay đổi nồng độ tadalafil 3 giờ sau khi uống rượu đồng thời với dùng thuốc. Rượu đã được dùng trong điều kiện làm tăng tỷ lệ hấp thu chất cồn (nhịn đói qua đêm và không ăn cho đến 2 giờ sau khi uống rượu). Tadalafil 20 mg không làm tăng huyết áp trung bình nhưng làm giảm huyết áp do rượu (0,7/kg hay xấp xỉ 180 ml rượu 40% (vodka) ở nam giới 80 kg), trong 1 số đối tượng, ghi nhận có chóng mặt và hạ huyết áp tư thế. Khi tadalafil dùng cùng với lượng chất cồn thấp (0,6 g/kg), không ghi nhận trường hợp hạ huyết áp, xảy ra chóng mặt với tần suất tương tự như khi chỉ dùng rượu. Tadalafil (10 mg) không làm tăng tác động của rượu lên chức năng nhận thức.

Tadalafil dự kiến không gây ra sự ức chế hay cảm ứng độ thanh thải các thuốc chuyển hóa bởi các đồng dạng CYP450 trên lâm sàng. Các nghiên cứu đã xác nhận rằng tadalafil không ức chế hay cảm ứng các đồng dạng CYP450, bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, và CYP2C19.

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không các tác động lâm sàng đáng kể lên diện tích dưới đường cong (AUC) của S-warfarin hay R-warfarin (chất nền CYP2C9) cũng như ảnh hưởng lên thời gian prothrombin mà cảm ứng bởi warfarin.

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không tiềm tàng tác động kéo dài thời gian chảy máu gây ra bởi acid acetylsalicyclic.

Chưa thực hiện các nghiên cứu tương tác thuốc chuyên biệt với thuốc chống đái tháo đường.

#### [SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ]

Chống chỉ định sử dụng tadalafil cho phụ nữ.

Dữ liệu về việc sử dụng tadalafil ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Nghiên cứu ở động vật không cho thấy có tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp lên thai kỳ, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sự sinh sản hay hậu sản. Như là một biện pháp thận trọng, tốt hơn là tránh sử dụng tadalafil trong thai kỳ.

Dữ liệu về độc tính và dược động học ở động vật cho thấy tadalafil bài tiết qua sữa. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ em đang bú mẹ. Tadalafil không nên dùng trong thời kỳ cho con bú.

#### [ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC]

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Mặc dù, có tần số báo cáo triệu chứng chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và nhóm dùng tadalafil là như nhau trong các nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân cần được thông báo về tác dụng phụ này của thuốc trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

#### [TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN]

a. *Tóm tắt thông tin an toàn thuốc:*

Các phản ứng ngoại ý thông thường nhất là nhức đầu và rối loạn tiêu hóa. Các phản ứng ngoại ý thường thoáng qua và ở mức độ nhẹ hay trung bình. Chưa có đầy đủ dữ liệu về phản ứng ngoại ý ở bệnh nhân trên 75 tuổi.

b. *Bảng tóm tắt các phản ứng ngoại ý:*

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng ngoại ý được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược, ở bệnh nhân rối loạn cương dương điều trị với tadalafil theo yêu cầu với liều dùng hàng ngày đã được phê duyệt và cũng bao gồm các phản ứng ngoại ý ở bệnh nhân sử dụng tadalafil được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc.

*Tần suất của phản ứng ngoại ý:*

Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $<1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $<1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $<1/10.000$ ) và chưa biết (các phản ứng không có báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và không thể ước tính được từ các báo cáo tự phát trong quá trình lưu hành thuốc).

Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến <1/1000)
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>			
		Phản ứng quá mẫn	
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>			
Đau đầu	Chóng mặt		Đột quỵ <sup>1</sup> (bao gồm xuất huyết), ngất, thiếu máu cục bộ thoáng qua <sup>1</sup> , đau nửa đầu <sup>3</sup> , động kinh, chóng mặt.
<b>Rối loạn thị giác</b>			
		Nhìn mờ, cảm giác đau ở mắt	Khiếm khuyết thị giác, sưng mí mắt, xung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch <sup>3</sup> (NAION), tắc mạch máu ở võng mạc <sup>3</sup> .
<b>Rối loạn tai và óc tai</b>			
			Mất thính giác đột ngột
<b>Rối loạn tại tim</b>			
		Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, rối loạn nhịp tâm thất
<b>Rối loạn vận mạch</b>			
	Đỏ bừng	Hạ huyết áp (phổ biến khi dùng tadalafil cho bệnh nhân đã sử dụng thuốc chống cao huyết áp trước đó), tăng huyết áp.	
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>			
	Sung huyết mũi		Chảy máu cam
<b>Rối loạn dạ dày-ruột</b>			
	Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, trào ngược thực quản-dạ dày	
<b>Rối loạn ở da và mô dưới da</b>			
		Phát ban, đỏ mồ hôi	Nỗi mè day, hội chứng Stevens -Johnson, viêm da tróc vảy.
<b>Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương</b>			
	Đau lưng, đau gân		
<b>Rối loạn hệ sinh sản và nhũn</b>			
			Cương cứng kéo dài, cương dương <sup>3</sup> .
<b>Rối loạn tổng quát</b>			
		Đau ngực	Phù mặt <sup>3</sup> , ngưng tim đột ngột <sup>1,3</sup> .

<sup>1</sup> Hầu hết các bệnh nhân có phản ứng ngoại ý này đều tồn tại các yếu tố nguy cơ về tim mạch.

<sup>2</sup> Giảm đột ngột hay mất thính giác được báo cáo ở một số ít trường hợp trong quá trình lưu hành thuốc hay trong các thử nghiệm lâm sàng mà bệnh nhân có sử dụng các chất ức chế PDE5, bao gồm cả tadalafil.

<sup>3</sup> Các phản ứng ngoại ý được báo cáo trong quá trình lưu hành mà không ghi nhận được trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược.

c. Mô tả các phản ứng ngoại ý chọn lọc Có sự gia tăng nhẹ tần suất ECG bất thường, chủ yếu là tim chậm nhịp xoang, được báo cáo ở bệnh nhân dùng tadalafil mỗi lần mỗi ngày, so với bệnh nhân dùng giả dược. Hầu hết các ECG bất thường này không liên quan với phản ứng ngoại ý.  
[QUÁ LIỆU VÀ XỬ TRÍ]

Các phản ứng ngoại ý ở đối tượng khỏe mạnh dùng liều duy nhất lên đến 500 mg và ở bệnh nhân dùng liều lặp lại hàng ngày đến 100 mg, tương tự như ở đối tượng dùng liều thấp hơn.

Trong trường hợp quá liều, nên dùng các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn theo qui định. Tadalafil đào thải không đáng kể qua thẩm phân máu.

[DƯỢC LÝ HỌC]

Dược lực học

Phân loại nhóm trị liệu: thuốc được sử dụng trong điều trị rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE08.

Cơ chế tác động

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc có hồi phục guanosine monophosphate vòng (cGMP)-đặc hiệu trên men phosphodiesterase type 5. Khi kích thích tình dục dẫn đến giải phóng nitric oxide tại chỗ, sự ức chế PDE5 của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Điều này đưa tới giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào mô dương vật, từ đó gây cương dương vật. Tadalafil sẽ không có tác dụng nếu không có kích thích tình dục.

#### Tác động dược lý

Các nghiên cứu *in-vitro* cho thấy tadalafil ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một men được tìm thấy trong cơ trơn thể hang, cơ trơn mạch máu và nội tạng, cơ xương, tiêu cầu, thận, phổi, tiêu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn trên phosphodiesterase. Trên PDE5, Tadalafil mạnh gấp hơn 10.000 lần so với trên PDE1, PDE2 và PDE4, vốn là những men được tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và những cơ quan khác. Tác động của Tadalafil trên PDE5 gấp hơn 10.000 lần so với trên PDE3, vốn là men được tìm thấy ở trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc trên PDE5 so với PDE3 là rất quan trọng vì PDE3 là men 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 men được tìm thấy ở vòm mạc và chịu trách nhiệm tải nạp hình ảnh. Tadalafil còn có tác động trên PDE5 gấp hơn 10.000 lần so với trên PDE7 qua PDE10.

#### An toàn và hiệu quả lâm sàng

Có 3 nghiên cứu thực hiện trên 1.054 bệnh nhân tại nhà nhằm xác định thời gian đáp ứng của Tadalafil. Tadalafil đã chứng tỏ có sự cải thiện mang ý nghĩa thống kê về chức năng cương và khả năng giao hợp thành công cho đến 36 giờ sau khi dùng thuốc, cũng như khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng để giao hợp thành công khi so sánh với giả dược sau 16 phút đầu tiên kể từ khi dùng thuốc.

Ở người khỏe mạnh, so sánh Tadalafil với giả dược cho thấy không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương dù đo ở tư thế nằm ngửa (trị số tối đa giảm trung bình 1,6/0,8 mmHg) hay 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 nhịp tim không có biến đổi đáng kể.

Trong một nghiên cứu đánh giá tác động của Tadalafil trên thị giác, không có suy giảm về sự phân biệt màu sắc (xanh/đỏ) khi đánh giá bằng phương pháp kiểm tra Farnsworth-Munsell 100-hue. Kết quả này cũng thống nhất với sự gắn kết thấp của Tadalafil trên PDE6 so với PDE5. Trong suốt tất cả các nghiên cứu, rất hiếm báo cáo về sự thay đổi nhận biết màu sắc (<0,1%).

Có 3 nghiên cứu được thực hiện ở nam giới để đánh giá tác động tiêm tàng của Tadalafil 10 mg (một nghiên cứu trong 6 tháng) và Tadalafil 20 mg (một nghiên cứu trong vòng 6 tháng và một nghiên cứu trong vòng 9 tháng) trên sự sinh tinh trùng khi dùng thuốc hàng ngày. Hai trong 3 nghiên cứu, ghi nhận có sự giảm số lượng và mật độ tinh trùng. Tác động này không liên quan đến các biến đổi trên các thông số khác như độ di động, hình thái của tinh trùng và FSH.

Tadalafil với liều từ 2,5 mg, 5 mg, và 10 mg dùng một lần mỗi ngày được khởi đầu đánh giá trong 3 nghiên cứu lâm sàng trên 853 bệnh nhân với nhiều lứa tuổi (từ 21-82 tuổi), và thuộc các dân tộc khác nhau, mà bị rối loạn cương dương ở các mức độ khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng) và nguyên nhân khác nhau. Trong 2 nghiên cứu trên số đông bệnh nhân để đánh giá chủ yếu về hiệu quả này, tỷ lệ bình quân tính trên mỗi bệnh nhân đạt giao hợp thành công là 57% và 67% ở nhóm dùng 5 mg Tadalafil, là 50% ở nhóm dùng 2,5 mg Tadalafil, so với nhóm dùng giả dược lần lượt là 31% và 37%. Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân rối loạn cương dương thứ cấp do bệnh đái tháo đường, tỷ lệ bình quân trên mỗi bệnh nhân đạt giao hợp thành công là 41% ở nhóm dùng 5 mg Tadalafil, 46% ở nhóm dùng 2,5 mg Tadalafil, so với nhóm dùng giả dược chỉ 28%.

Đa số bệnh nhân trong 3 nghiên cứu này đáp ứng với điều trị theo yêu cầu bằng thuốc ức chế PDES trước đó. Trong một nghiên cứu tiếp theo, chọn lọc ngẫu nhiên 217 bệnh nhân được cho sử dụng lần đầu với thuốc ức chế PDE5, liều tadalafil 5 mg, một lần mỗi ngày so với nhóm giả dược. Tỷ lệ bình quân trên mỗi bệnh nhân trong nhóm sử dụng tadalafil có giao hợp thành công là 68% so với 52% ở nhóm giả dược.

Tadalafil với liều 2mg-100 mg đã được đánh giá trong 16 thử nghiệm lâm sàng trên 3,250 bệnh nhân bao gồm các bệnh nhân có rối loạn cương dương các mức độ khác nhau (nhẹ, vừa và nặng), nguyên nhân khác nhau, độ tuổi từ 21 đến 86 tuổi và thuộc các dân tộc khác nhau. Đa số bệnh nhân có rối loạn cương dương tối thiểu trong 1 năm. Trong nghiên cứu trên số đông bệnh nhân để đánh giá chủ yếu về hiệu quả này, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil cải thiện chức năng cương, so với nhóm giả dược chỉ có 35%. Ngoài ra, ở các bệnh nhân có rối loạn cương với các mức độ nặng khác nhau đã báo cáo là có cải thiện chức năng cương khi sử dụng Tadalafil (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 dược). Trong các nghiên cứu chủ yếu về hiệu quả, 75% các cuộc giao hợp thành công khi sử dụng Tadalafil so với nhóm giả dược chỉ 32%.

Trong một nghiên cứu tiền hành trong vòng 12 tuần trên 186 bệnh nhân (142 bệnh nhân dùng Tadalafil, 44 bệnh nhân dùng giả dược) mà rối loạn cương thứ cấp do tổn thương tủy sống. Tadalafil cải thiện đáng kể chức năng cương dẫn đến tỷ lệ thành công giao hợp ở bệnh nhân điều

trị với Tadalafil 10 mg hay 20 mg (liều dùng điều chỉnh theo nhu cầu) là 48% so với nhóm giả dược chỉ 17%.

### Dược động học

#### Hấp thu

Tadalafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và nồng độ huyết tương tối đa trung bình (C<sub>max</sub>) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của Tadalafil sau khi uống chưa được thiết lập.

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của Tadalafil không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Vì vậy tadalafil có thể uống cùng với hay không cùng với thức ăn. Thời điểm dùng thuốc (buổi sáng hay buổi tối) không ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đối với tỷ lệ và mức độ hấp thu thuốc.

#### Phân phôi

Thể tích phân phôi trung bình khoảng 63 lít, cho thấy rằng tadalafil phân phôi vào mô. Ở nồng độ trị liệu, 94% Tadalafil trong huyết tương gắn với protein. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng thận.

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

#### Sinh chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 (CYP) dạng đồng vị 3A4. Chất chuyển hóa lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hóa này có tác dụng kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil trên tác động đối với PDE5. Vì vậy, nồng độ các chất chuyển hóa đã ghi nhận dự kiến không có tác động trên lâm sàng.

#### Thải trừ

Độ thanh thải trung bình sau khi uống thuốc là 2,5 lít/giờ và thời gian bán thải trung bình là 17,5 giờ ở người khỏe mạnh.

Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng các chất chuyển hóa bất hoạt, chủ yếu qua phân (khoảng 61% liều dùng) và với mức độ ít hơn trong nước tiểu (khoảng 36% liều dùng).

#### Tuyển tính/Không tuyển tính

Đường biểu diễn dược động học của Tadalafil liên quan giữa thời gian và liều lượng ở người khỏe mạnh là đường thẳng. Khi các liều lượng vượt quá ngưỡng từ 2,5 đến 20 mg, diện tích dưới đường cong AUC sẽ tăng tương ứng với liều lượng. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt ổn định trong vòng 5 ngày đối với việc dùng thuốc mỗi ngày một lần.

Dược động học được xác định trên những bệnh nhân 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

##### Bệnh nhân cao tuổi

Ở người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi hay hơn) có độ thanh thải Tadalafil thấp hơn, dẫn đến kết quả là diện tích dưới đường cong (AUC) lớn hơn 25% so với người khỏe mạnh tuổi từ 19 đến 45%. Tác động về tuổi này không có biểu hiện đáng kể trên lâm sàng nên không cần phải điều chỉnh liều dùng.

##### Suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng liều duy nhất tadalafil (5 mg -20 mg), diện tích dưới đường cong (AUC) ở người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 51- 80 ml/phút) hay trung bình (độ thanh thải creatinine 31- 50 ml/phút) và suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu xấp xỉ gấp đôi so với người khỏe mạnh. Ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, C<sub>max</sub> cao hơn 41% so với người khỏe mạnh. Thẩm tách máu không làm thay đổi tadalafil.

##### Suy gan

Diện tích dưới đường cong AUC ở người suy gan nhẹ hay vừa (Child Pugh class A và B) tương đương với diện tích dưới đường cong AUC ở người khỏe mạnh khi sử dụng liều 10 mg.

Dữ liệu lâm sàng về độ an toàn của Tadalafil trên bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh Class C) còn hạn chế. Chưa có dữ liệu về liều dùng cao hơn 10 mg Tadalafil hay dùng Tadalafil một lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy gan. Thầy thuốc cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi kê đơn tadalafil cho bệnh nhân.

##### Bệnh nhân đái tháo đường

Diện tích dưới đường cong AUC ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với ở người khỏe mạnh. Sự khác biệt này dẫn đến việc không cần lưu ý điều chỉnh liều ở bệnh nhân đái tháo đường.

#### [HẠN DÙNG]

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

#### [BẢO QUẢN]

Bảo quản trong bao bì gốc ở nhiệt độ dưới 30°C

#### [QUI CÁCH ĐÓNG GÓI]

1 viên/vỉ/hộp nhỏ x 10 hộp nhỏ/hộp lớn.

*Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ*

*Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.*

*Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

Cơ sở sản xuất:

**Cadila Pharmaceuticals Limited,**

Plot No. 1389, Trasad Road, Dholka, City: Dholka - 382225,

Dist: Ahmedabad, Gujarat State, India