

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 24/07/2019



Thành phần: Mỗi viên nén chứa tadalafil (dưới dạng tadalafil adsorbat) 20mg

Tá dược: vừa đủ. Lactose monohydrat 165,227mg.

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 2 viên nén

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

Bảo quản: Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Số lô SX, NSX, HD: xem "Lot No", "Mfg. date", "Exp. date" in trên nhãn. Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Xuất xứ: Thổ Nhĩ Kỳ

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

SDK:

Lot No.:
Mfg. date:
Exp. date:



Cơ sở sản xuất: Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S., İnönü Mahallesi, Gebze Plastikçiler Organize Sanayi Bölgesi Atatürk Bulvarı 9. Cadde No:2, 41400 Gebze-Kocaeli, Turkey
DNNK:

Dimensions

Material Code

Rx - Thuốc kê đơn

Weekendal 20 mg Tablet

Tadalafil 20mg

Viên nén

Hộp 1 vỉ x 2 viên nén



Weekendal 20 mg Tablet

Hộp 1 vỉ x 2 viên nén



8 681428 010578

- PANTONE 541 C
- PANTONE 327
- PANTONE 165

Unvarnished Area

Dimensions:

Pharmacode:

JWA



Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ	Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ
Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ	Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ
Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ	Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ
Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ	Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ
Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ	Weekendal 20 mg Tablet Tadalafil 20mg Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret A.S. Gebze - Turkey S SANDOZ

LOT/EXP

Handwritten signature

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc

Weekendal 20 mg Tablet

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: tadalafil 20 mg

Thành phần tá dược: silicon dioxyd (Syloid AL-1), lactose monohydrat, crospovidon, hydroxypropyl cellulose low substituted, silica cellulose vi tinh thể, oxyd sắt vàng, oxyd sắt đỏ, natri stearyl fumarat.

4. Dạng bào chế

Viên nén hình oval, hai mặt lõm, màu nâu cam, có chữ "T 20" ở một mặt và vạch khắc ở mặt còn lại. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

5. 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.

Không chỉ định tadalafil cho phụ nữ.

6. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành

Nhìn chung, liều khuyến cáo là 20 mg, dùng trước thời điểm quan hệ tình dục kèm hoặc không kèm thức ăn.

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

Chỉ nên dùng tadalafil trước thời điểm dự định có quan hệ tình dục, không khuyến cáo sử dụng thuốc này liên tục hàng ngày.

Cách sử dụng

Sử dụng thuốc theo đường uống.

Thông tin dành cho các đối tượng đặc biệt

Suy gan/suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều trên các bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ và trung bình. Không khuyến cáo sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân suy thận nặng (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*).

Dữ liệu lâm sàng về độ an toàn của tadalafil trên các bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) còn hạn chế. Nếu chỉ định tadalafil cho bệnh nhân, bác sỹ điều trị cần đánh giá kỹ lợi ích/nguy cơ trên từng trường hợp cụ thể (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học*).

Đái tháo đường

Không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân đái tháo đường.

Bệnh nhi

Không nên sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều trên nam giới cao tuổi.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kì tá dược nào của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Điều này được cho là do tác dụng hiệp đồng của tadalafil và nitrat trên quá trình giải phóng nitric oxyd/cGMP. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng bất kì dạng nitrat hữu cơ nào (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Không được sử dụng tadalafil trên nam giới mắc bệnh tim cần hạn chế hoạt động tình dục. Bác sĩ cần cân nhắc nguy cơ tiềm tàng của hoạt động tình dục đối với tim trên các bệnh nhân mắc bệnh tim mạch.

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

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

Chống chỉ định tadalafil trên các bệnh nhân đã bị mất thị lực một mắt do bệnh thần kinh thị giác phía trước do thiếu máu cục bộ không kèm viêm động mạch (NAION), bất kể biến cố này có liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế PDE5 trước đó hay không (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chống chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với các chất kích thích guanylat cyclase như riociguat do điều này có thể dẫn đến nguy cơ tụt huyết áp có triệu chứng (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Trước khi điều trị bằng tadalafil

Trước khi cân nhắc sử dụng thuốc điều trị, cần khai thác thác tiền sử bệnh và khám lâm sàng để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định các nguyên nhân có thể gây ra rối loạn này.

Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ cần đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân do nguy cơ tim mạch có liên quan nhất định đến hoạt động tình dục. Tadalafil có đặc tính gây giãn mạch, dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua (xem mục *Đặc tính dược lực học*), đồng thời làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat (xem mục *Chống chỉ định*).

Trước khi bắt đầu sử dụng tadalafil để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, bệnh nhân cần được kiểm tra để loại trừ sự có mặt của ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và đánh giá kỹ tình trạng tim mạch của bệnh nhân (xem mục *Chống chỉ định*).

Khi đánh giá rối loạn cương dương, cần xác định các nguyên nhân có thể dẫn đến rối loạn này và đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp sau khi đã có đánh giá y khoa đầy đủ. Chưa xác định được liệu tadalafil có thể hiện hiệu quả trên các bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật hố chậu hoặc phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt tận gốc 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 hậu mại và/hoặc 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, tadalafil, hoạt động tình dục hoặc sự kết hợp giữa các yếu tố này hoặc các yếu tố khác hay không.

Trên các bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha₁, sử dụng đồng thời với tadalafil có thể dẫn đến tụt huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Không khuyến cáo sử dụng đồng thời tadalafil và doxazosin.

Hiệu quả của việc sử dụng đồng thời một thuốc chẹn alpha và tadalafil để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính chưa được nghiên cứu đầy đủ, đồng thời do tác dụng gây giãn mạch tiềm tàng khi sử dụng phác đồ phối hợp này dẫn đến nguy cơ tụt huyết áp, không khuyến cáo sử dụng phối hợp tadalafil và các thuốc chẹn alpha để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Các bệnh nhân mắc bệnh tăng sản tuyến tiền liệt lành tính đang được điều trị bằng thuốc chẹn alpha cần ngừng thuốc chẹn alpha ít nhất một ngày trước khi bắt đầu sử dụng tadalafil một lần mỗi ngày để điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

Thị giác

Đã ghi nhận biến cố giảm thị lực và bệnh thần kinh thị giác phía trước do thiếu máu cục bộ không kèm viêm động mạch (NAION) có liên quan đến sử dụng tadalafil và các chất ức chế PDE5. Cần khuyến cáo bệnh nhân ngừng sử dụng tadalafil trong trường hợp bị suy giảm thị lực đột ngột và thông báo ngay cho bác sĩ (xem mục *Chống chỉ định*).

Suy thận và suy gan

Do mức độ phơi nhiễm tadalafil (AUC) tăng, kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và thẩm tách ít ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc, không khuyến cáo sử dụng chế độ 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 C).

Nếu tadalafil được chỉ định, bác sĩ điều trị cần cân nhắc kĩ lợi ích/nguy cơ trong từng trường hợp cụ thể.

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. 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 gập góc, xơ hóa thể hang, bệnh Peyronie) hoặc có các yếu tố nguy cơ dẫn đến cương đau dương vật kéo dài (như thiếu máu hồng cầu hình lưỡi 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, ketoconazol, itraconazol và erythromycin) do đã ghi nhận sự tăng phơi nhiễm (AUC) tadalafil khi sử dụng phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 (xem mục *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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. Cần khuyến cáo bệnh nhân không dùng phối hợp tadalafil với các thuốc này.

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

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Tadalafil không có chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

Thời kì mang thai

Có ít dữ liệu về sử dụng 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 kì, sự phát triển của phôi/bào thai, quá trình sinh sản hoặc sự phát triển sau sinh (xem mục *Dữ liệu độ an toàn tiền lâm sàng*). Để phòng ngừa nguy cơ, nên tránh sử dụng tadalafil trong thai kì.

Thời kì 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 nguy cơ đối với trẻ đang bú. Không nên sử dụng tadalafil trong thời kì cho con bú.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu trên chó cho thấy thuốc này có thể gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Hai nghiên cứu 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 (xem mục *Đặc tính dược lực học và Dữ liệu độ an toàn tiền lâm sàng*).



10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Tadalafil gây ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Mặc dù tần suất báo cáo biến cố chóng mặt trong các thử nghiệm lâm sàng tương đương nhau giữa nhóm giả dược và nhóm tadalafil, các bệnh nhân cần nhận thức được phản ứng của cơ thể với tadalafil trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

* Tương tác của thuốc

Các nghiên cứu tương tác thuốc 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 ý nghĩa lâm sàng của các tương tác thuốc có thể sẽ xảy ra khi dùng liều cao hơn.

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến tadalafil

Các thuốc ức chế cytochrom 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 (20 mg) 2 lần nhưng không ảnh hưởng đến C_{max} của thuốc này. 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, itraconazol và nước ép bưởi chùm do các thuốc/sản phẩm này được dự đoán sẽ làm tăng nồng độ tadalafil trong huyết tương (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Hậu quả của loại tương tác này là có thể dẫn đến tăng tỷ lệ gặp các phản ứng có hại được liệt kê tại mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

Các chất mang

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

Các chất cảm ứng cytochrom P450

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

Ảnh hưởng của tadalafil đến các thuốc khác

Các nitrat

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5, 10, và 20 mg) đã thể hiện khả năng hiệp đồng tác dụng hạ huyết áp với các nitrat. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng các nitrat hữu cơ (xem mục *Chống chỉ định*). Dựa trên kết quả từ một nghiên cứu lâm sàng trên

150 bệnh nhân sử dụng tadalafil liều 20 mg hàng ngày trong 7 ngày và nitroglycerin liều 0,4 mg đặt dưới lưỡi tại các thời điểm khác nhau, tương tác này kéo dài trên 24 giờ và biến mất sau 48 giờ kể từ khi dùng liều tadalafil cuối cùng. Do đó, trên bệnh nhân đã được chỉ định tadalafil (2,5-20 mg) và việc sử dụng nitrat là cần thiết trong những tình huống đe dọa tính mạng, cần đợi ít nhất 48 giờ sau liều tadalafil cuối cùng trước khi cân nhắc dùng nitrat. Trong trường hợp này, các nitrat cần được sử dụng dưới sự giám sát y khoa chặt chẽ cùng với biện pháp giám sát huyết động thích hợp.

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

Sử dụng đồng thời doxazosin (liều 4 và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều đơn 5 mg và 20 mg mỗi ngày) làm tăng đáng kể tác dụng hạ huyết áp của thuốc chẹn alpha này.

Tác dụng nói trên kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm ngất. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dạng phối hợp này (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện với một số lượng nhỏ người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận tương tác như trên đối với alfuzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng tadalafil trên các bệnh nhân đang sử dụng bất kỳ thuốc chẹn alpha nào, đặc biệt với người cao tuổi. Cần 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 điều trị tăng 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 (amlodipin), thuốc ức chế men chuyển (enalapril), thuốc chẹn beta-adrenergic (metoprolol), thuốc lợi tiểu thiazid (bendrofluazid) và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (bao gồm nhiều thuốc với các liều dùng khác nhau, dùng đơn độc hoặc phối hợp với thiazid, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha).

Tadalafil (liều 10 mg, ngoại trừ các nghiên cứu với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và amlodipin liều 20 mg) không thể hiện tương tác có ý nghĩa lâm sàng với bất kỳ nhóm thuốc nào. Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) đã được sử dụng đồng thời với số lượng lên tới 4 nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp. Trên các bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc điều trị tăng huyết áp, thay đổi huyết áp lưu động có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Trong trường hợp này, mức độ giảm huyết áp trên các bệnh nhân có huyết áp đã được kiểm soát tốt rất nhỏ và tương tự như trên các đối tượng khỏe mạnh. Trên các bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát, mức độ giảm huyết áp lớn hơn, mặc dù phần lớn các bệnh nhân này không trải qua tụt huyết áp có triệu chứng. Trên các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp, tadalafil liều 20 mg có thể gây hạ huyết áp, tuy nhiên ảnh hưởng này thường nhẹ và không có ý nghĩa lâm sàng (ngoại trừ trường hợp được ghi nhận với thuốc chẹn alpha đã đề cập trên đây). Phân tích các dữ liệu từ thử nghiệm pha 3 cho thấy không có sự khác biệt về các biến cố bất lợi trên các bệnh nhân sử dụng tadalafil kèm hoặc không kèm các thuốc điều trị tăng 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 điều trị tăng huyết áp.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy tác dụng hiệp đồng 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 thuốc ức chế PDE5. Chưa có bằng chứng về tác dụng có lợi của dạng phối hợp này trên các

đôi tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các thuốc ức chế PDE5 bao gồm tadalafil (xem mục *Chống chỉ định*).

Các thuốc ức chế 5-alpha reductase

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

Các cơ chất của CYP1A2 (như theophyllin)

Khi sử dụng tadalafil 10 mg cùng với theophyllin (một thuốc ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không phát hiện thấy tương tác dược động học. Tác dụng dược lý bất thường duy nhất là 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 terbutalin

Tadalafil đã được chứng minh là có khả năng làm tăng sinh khả dụng của ethinylestradiol; ảnh hưởng tương tự có thể xuất hiện với terbutalin đường uống, mặc dù hậu quả lâm sàng của tương tác này chưa được xác định chắc chắn.

Rượu

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

Tadalafil (20 mg) không làm tăng tác dụng hạ huyết áp trung bình gây ra bởi rượu (0,7 g/kg hoặc xấp xỉ 180 ml rượu [vodka] 40% trên một 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 sử dụng tadalafil cùng với 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 cytochrom P450

Tadalafil được dự đoán 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 gây ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến mức độ phơi nhiễm (AUC) S-warfarin hoặc R-warfarin (một cơ chất của CYP2C19), đồng thời tadalafil cũng không ảnh hưởng đến mức độ thay đổi thời gian prothrombin gây ra bởi warfarin.

Acid acetyl salicylic

MA2

Tadalafil (10 mg and 20 mg) không gây tăng cường tác dụng làm tăng thời gian chảy máu của acid acetyl salicylic.

Các thuốc điều trị đái tháo đường

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

Thông tin bổ sung dành cho các đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi

Tadalafil không được chỉ định cho bệnh nhi. Hiện chưa có dữ liệu về sử dụng thuốc trên các bệnh nhân dưới 18 tuổi.

*** Tương kỵ của thuốc:**

Không áp dụng.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu độ an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trên các bệnh nhân sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương hoặc tăng sản tuyến tiền liệt lành tính bao gồm đau đầu, khó tiêu, đau lưng và đau cơ, trong đó, tỷ lệ gặp các biến cố bất lợi này tăng lên khi tăng liều của tadalafil. Những phản ứng có hại này được ghi nhận 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 10 đến 30 ngày đầu tiên kể từ khi bắt đầu điều trị.

Tóm tắt các phản ứng có hại

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng có hại được ghi nhận từ các báo cáo tự nguyện và từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (bao gồm tổng cộng 8022 bệnh nhân dùng tadalafil và 4422 bệnh nhân sử dụng giả dược) để điều trị rối loạn cương dương với liều một lần mỗi ngày hoặc 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 phổ biến ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$) và chưa xác định (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Rối loạn hệ miễn dịch

Ít gặp:

Các phản ứng quá mẫn

Hiếm gặp:

Phù mạch²

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp:

Đau đầu

Ít gặp:

Chóng mặt

Hiếm gặp:

Đột quy¹ (bao gồm các biến cố xuất huyết), ngất, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua¹, đau nửa đầu², co giật², thiếu máu thoáng qua

Rối loạn mắt

Ít gặp:

Nhìn mờ, cảm giác được mô tả giống như đau mắt

Hiếm gặp:

Giảm thị lực, sung 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 mạc²

Rối loạn tai và tai trong

Ít gặp:

Ù tai

Hiếm gặp:

Mất thính giác đột ngột

Rối loạn tim¹

Ít gặp:

Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực

Hiếm gặp:

Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định², loạn nhịp thất²

Rối loạn mạch

Thường gặp:

Đỏ bừng

Ít gặp:

Tụt huyết áp³, tăng huyết áp

Rối loạn hô hấp, trung thất và lồng ngực

Thường gặp:

Nghẹt mũi

Ít gặp:

Khó thở, chảy máu cam

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp:

Khó tiêu

Ít gặp:

Đau bụng, nôn, buồn nôn, trào ngược dạ dày thực quản

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp:

Phát ban

Hiếm gặp:

Mày đay, hội chứng Stevens-Johnson², viêm da tróc vảy², tăng tiết mồ hôi

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Thường gặp:

Đau lưng, đau cơ và đau chi

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp:

Đái máu

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Thường gặp:

Đau lưng, đau cơ và đau chi

Rối loạn vú và hệ sinh dục

Ít gặp:

Cương dương kéo dài

Hiếm gặp:

Cương đau dương vật kéo dài, chảy máu dương vật, tinh dịch lẫn máu

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Ít gặp:

Đau ngực¹, phù ngoại vi, mệt mỏi

Hiếm gặp:

Phù mắt², ngừng tim đột ngột^{1,2}

(1) Hầu hết các bệnh nhân đã có yếu tố nguy cơ tim mạch trước đó (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

(2) Các phản ứng có hại được ghi nhận trong giai đoạn hậu mại 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 có hại chọn lọc

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.

13. 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 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. Thảm tách máu đóng góp không đáng kể vào độ thanh thải của tadalafil.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược điều trị: 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 enzym phosphodiesterase typ 5 (PDE5) đặc hiệu với cơ chất guanosin monophosphat vòng (cGMP). Khi có kích thích tình dục gây giải phóng nitric oxid tại chỗ, tadalafil sẽ làm tăng nồng độ GMP vòng tại thể hang nhờ tác dụng ức chế PDE5. 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 lý

Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy tadalafil có tác dụng ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một enzym 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 > 10000 lần so với PDE1, PDE2 và PDE4, là những enzym có ở tim, não, mạch máu, gan và các cơ quan khác. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn > 10000 lần so với PDE3, một enzym 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 enzym 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 enzym có ở giác mạc và tham gia vào quá trình truyền đạt tín hiệu hình ảnh. Hoạt tính của tadalafil trên PDE5 cũng mạnh hơn >10000 lần so với các enzym từ PDE7 đến PDE10.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

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 có 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.

Sử dụng tadalafil trên người khỏe mạnh không tạo ra sự khác biệt đáng kể so với giả dược về huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu ở trạng thái nằm ngửa (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 1,6 và 0,8 mmHg), huyết áp tâm trương và huyết áp tâm thu ở trạng thái đứng (mức giảm tối đa trung bình lần lượt là 0,2 và 4,6 mmHg) và không ảnh hưởng đáng kể đến nhịp tim.

Trong một nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của tadalafil đến thị giác, không phát hiện sự suy giảm khả năng phân biệt màu sắc (xanh da trời/xanh lá cây), sử dụng thử nghiệm 100 màu Farnsworth-Munsell. Kết quả này phù hợp với ái lực thấp của tadalafil trên PDE6 so với PDE5. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp thay đổi khả năng nhận biết màu sắc đã được ghi nhận hiếm gặp (< 0,1%).

Ba nghiên cứu đã được thực hiện trên nam giới để đánh giá khả năng ảnh hưởng đến tinh trùng của tadalafil với liều hàng ngày 10 mg (trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng) và 20 mg (trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng và một nghiên cứu kéo dài 9 tháng). Hai trong số ba nghiên cứu này đã ghi nhận sự giảm số lượng và mật độ tinh trùng liên quan đến sử dụng tadalafil nhưng được dự đoán không có ý nghĩa lâm sàng. Những thay đổi này không đi kèm với sự thay đổi các thông số khác như khả năng di chuyển, hình thái của tinh trùng và hormon kích thích nang trứng (FSH).

Tadalafil với các mức liều từ 2 mg đến 100 mg đã được đánh giá trong 16 nghiên cứu lâm sàng trên 3250 bệnh nhân mắc rối loạn cương dương khác nhau về mức độ nặng (nhẹ, trung bình, nặng), bệnh nguyên, độ tuổi (từ 21-86 tuổi) và chủng tộc. Đa số các bệnh nhân đã mắc rối loạn cương dương trong thời gian tối thiểu 1 năm. Trong các nghiên cứu đánh giá hiệu quả trên quần thể bao gồm tất cả các nhóm bệnh nhân nói trên, 81% bệnh nhân báo cáo rằng tadalafil cải thiện khả năng cương dương của họ so với 35% ở nhóm giả dược. Tương tự, các bệnh nhân mắc rối loạn cương dương ở cả ba mức độ đều báo cáo rằng chức năng cương dương được cải thiện khi dùng tadalafil (tỷ lệ này ở nhóm bệnh nhân rối loạn cương dương nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 86%, 83% và 72% so với tỷ lệ tương ứng ở nhóm giả dược 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%.

Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần được thực hiện trên 186 bệnh nhân (142 bệnh nhân nhóm tadalafil và 44 bệnh nhân nhóm 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 lệ số lần quan hệ tình dục thành công trên mỗi bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil 10 hoặc 20 mg (liều linh động, trước quan hệ tình dục) là 48% so với 17% ở nhóm giả dược.

Đối tượng bệnh nhi

Cơ quan quản lý Dược phẩm châu Âu (EMA) đã miễn trừ trách nhiệm đệ trình các kết quả nghiên cứu liên quan đến điều trị rối loạn cương dương trên tất cả các phân nhóm bệnh nhi. Xem mục *Liều dùng và cách dùng* để có thêm thông tin về sử dụng thuốc trên bệnh nhi.

15. Đặc tính dược động học

Các đặc tính chung

Hấp thu

Tadalafil được hấp thu nhanh sau khi uống và trung vị thời gian 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 dạng uống có thể được dùng trong hoặc xa bữa ăn. Thời điểm dùng thuốc (buổi sáng so với buổi tối) 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 l, cho thấy tadalafil có khả năng phân bố vào trong các mô. Trong khoảng nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương liên kết với protein. Suy giảm chức năng thận không ảnh hưởng đến tỷ lệ liên 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 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa chính có mặt trong tuần hoàn là methylcatechol glucuronid. Hoạt tính của chất chuyển hóa này đối với PDE5 kém hơn ít nhất 13000 lần so với PDE5. Do đó, chất này được dự đoán sẽ không thể hiện hoạt tính có ý nghĩa lâm sàng tại nồng độ 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 trên người khỏe mạnh tuyến tính theo liều và thời gian. Trong khoảng liều từ 2,5 đến 20 mg, mức độ phơi nhiễm (AUC) tăng tuyến tính theo liều. Nồng độ ổn định trong huyết tương đạt được trong 5 ngày với chế độ liều một lần mỗi ngày.

Đặc điểm dược động học của thuốc trên quần thể bệnh nhân mắc rối loạn cương dương tương tự như trên quần thể không mắc rối loạn này.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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 của tuổi không có ý nghĩa lâm sàng và không cần phải hiệu chỉnh liều.

Suy thận

Trong các nghiên cứu dược lý 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 creatinin từ 51 đến 80 ml/phút) hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin từ 31 đến 50 ml/phút) và

trên các đối tượng suy thận giai đoạn cuối cần phải thẩm tách. Trên các bệnh nhân thẩm tách máu, C_{max} cao hơn 41% so với các đối tượng khỏe mạnh. Thẩm tách máu đóng góp không đáng kể vào quá trình thải trừ tadalafil.

Suy gan

Phơi nhiễm tadalafil (AUC) trên các đối tượng suy gan nhẹ và trung bình (Child-Pugh A và 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 C).

Nếu chỉ định tadalafil, bác sĩ điều trị cần đánh giá kỹ lợi ích/nguy cơ trên từng trường hợp cụ thể. Chưa có dữ liệu về việc sử dụng tadalafil với liều cao hơn 10 mg trên 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.

Dữ liệu độ an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu độ an toàn tiền lâm sàng không phát hiện thấy nguy cơ đặc biệt đối với người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý độ an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.

Chưa có bằng chứng về khả năng gây dị tật thai nhi, độc tính với phôi hoặc bào thai trên chuột cống hoặc chuột nhắt được dùng tadalafil với liều lên tới 1000 mg/ngày. Trong một nghiên cứu đánh giá sự phát triển trước sinh và sau sinh trên chuột cống, liều cao nhất không ghi nhận độc tính là 30 mg/kg/ngày. Trên chuột cống mang thai, AUC ước tính cho dạng tự do của tadalafil tại mức liều này cao hơn khoảng 18 lần so với AUC khi dùng trên người tại mức liều 20 mg.

Không ghi nhận sự suy giảm khả năng sinh sản trên chuột cống giống cái và giống đực. Trên chó được sử dụng tadalafil hàng ngày với mức liều 25 mg/kg/ngày (mức độ phơi nhiễm thuốc tại mức liều này cao hơn ít nhất 3 lần [dao động trong khoảng 3,7-18,6 lần] so với mức độ phơi nhiễm trên người khi dùng liều đơn 20 mg) hoặc cao hơn trong thời gian 6 đến 12 tháng, đã ghi nhận sự suy giảm tế bào biểu mô ống sinh tinh, dẫn đến giảm sản xuất tinh trùng ở một số cá thể (xem thêm mục *Đặc tính dược lực học*).

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ 2 viên nén.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Bảo quản

Bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc để tránh ẩm.

Hạn dùng

2 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS

18. Tên và địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Sandoz Ilac Sanayi ve Ticaret. A. S.

Inönü Mahallesi, Gebze Plastikciler Organize Sanayi Bölgesi Atatürk Bulvarı 9. Cadde No:2,
41400 Gebze-Kocaeli, Thổ Nhĩ Kỳ

Tờ hướng dẫn sử dụng được cập nhật theo CDS v02_11_2016



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

A handwritten signature in blue ink, appearing to be "MA".