Rx Prescription only medicine

ÉloTada 10♂
ÉloTada 20♂

Keep out of reach of children
Read leaflet carefully before use

COMPOSITION:
Élotada 10
Active ingredient: Tadalafil: ..... 10 mg
Excipients: ..... qs 1 Film-coated tablet
(Microcrystalline cellulose 101, Betacyclodextrin, starch, Povidon (kollidon 30), sodium croscarmelose, silicon dioxyd, magnesi stearate, opadry white, iron oxide yellow)
Élotada 20
Active ingredient: Tadalafil: ..... 20 mg
Excipients: ..... qs 1 Film-coated tablet
(Microcrystalline cellulose 101, Betacyclodextrin, starch, Povidon (kollidon 30), sodium croscarmelose, silicon dioxyd, magnesi stearate, opadry white, iron oxide yellow)

PHARMACEUTICAL FORM:
Élotada 10: yellow, caplet film-coated tablets, plain on two side.
Élotada 20: yellow, caplet film-coated tablets, plain on two side.

THERAPEUTIC INDICATIONS:
Treatment of erectile dysfunction in adult males.
In order for tadalafil to be effective for the treatment of erectile dysfunction, sexual stimulation is required.
It is indicated in adults for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) classified as WHO functional class II and III, to improve exercise capacity.
Efficacy has been shown in idiopathic PAH (IPAH) and in PAH related to collagen vascular disease.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:
Posology:
- Erectile dysfunction in adult males:
In general, the recommended dose is 10 mg taken prior to anticipated sexual activity and with or without food.
In those patients in whom tadalafil 10 mg does not produce an adequate effect, 20 mg might be tried. It may be taken at least 30 minutes prior to sexual activity.
The maximum dose frequency is once per day and it is not continuous daily use
- Pulmonary arterial hypertension
Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH.
The recommended dose is 40 mg taken once daily with or without food.
Elderly patients
Dose adjustments are not required in elderly patients
Renal Impairment
Adult men with erectile dysfunction: Dose adjustments are not required in patients with mild to moderate renal impairment. For patients with severe renal impairment, 10 mg is the maximum recommended dose for on-demand treatment.
Once-a-day dosing of tadalafil is not recommended in patients with severe renal impairment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).
Pulmonary arterial hypertension: In patients with mild to moderate renal impairment a starting dose of 20 mg once per day is recommended. The dose may be increased to 40 mg once per day, based on individual efficacy and tolerability. In patients with severe renal impairment the use of tadalafil is not recommended (see WARNINGS AND PRECAUTIONS)
Hepatic Impairment
- *Adult men with erectile dysfunction*: the recommended dose of tadalafil is 10 mg taken prior to anticipated sexual activity and with or without food. There is limited clinical data on the safety of tadalafil in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C); if prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. There are no available data about the administration of doses higher than 10 mg of tadalafil to patients with hepatic impairment.
Once-a-day dosing of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction has not been evaluated in patients with hepatic impairment; therefore if prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation must be undertaken by the prescribing physician.
- *Pulmonary arterial hypertension*: Due to limited clinical experience in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class A and B), following single doses of 10 mg, a starting dose of 20 mg once per day may be considered. If tadalafil is prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. Patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) have not been studied and therefore dosing of tadalafil is not recommended.
Diabetes
Adult men with erectile dysfunction: Dose adjustments are not required in diabetic patients.
Paediatric population
There is no relevant use of Tadalafil in the paediatric population with regard to the treatment of erectile dysfunction.
The safety and efficacy of tadalafil in the paediatric population has not yet been established
Method of administration
Tablets for oral use.

CONTRAINDICATIONS:
In clinical studies, tadalafil was shown to augment the hypotensive effects of nitrates. This is thought to result from the combined effects of nitrates and tadalafil on the nitric oxide/cGMP pathway. Therefore, administration of Tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated (See section 4.5).
Tadalafil must not be used in men with cardiac disease for whom sexual activity is inadvisable. Physicians should consider the potential cardiac risk of sexual activity in patients with pre-existing cardiovascular disease.

combination with thiazides, calcium-channel blockers, beta-blockers, and/or alpha-blockers).
Tadalafil (10 mg, except for studies with angiotensin II receptor blockers and amlodipine in which a 20 mg dose was applied) had no clinically significant interaction with any of these classes.
In clinical studies, these effects were not reported with tamsulosin, alpha-adrenergic receptor blockers. tadalafil (20 mg) was studied in combination with multiples antihypertensives, may be reduce blood pressure, but the reduction was minimal and no change in clinical. Analysis of Phase 3 clinical trial data showed no difference in adverse events in patients taking tadalafil with or without antihypertensive medicinal products. However, appropriate clinical advice should be given to patients regarding a possible decrease in blood pressure when they are treated with antihypertensive medicinal products.
Alcohol concentrations (mean maximum blood concentration 0.08 %) were not affected by co-administration with tadalafil (10 mg or 20 mg). In addition, no changes in tadalafil concentrations were seen 3 hours after co-administration with alcohol.
Tadalafil has been demonstrated to produce an increase in the oral bioavailability of ethinylestradiol; a similar increase may be expected with oral administration of lynestrine, although the clinical consequence of this is uncertain.
When tadalafil 10 mg was administered with theophylline (a non-selective phosphodiesterase inhibitor) in a clinical pharmacology study, there was no pharmacokinetic interaction. The only pharmacodynamic effect was a small (3.5 bpm) increase in heart rate. Although this effect is minor and was of no clinical significance in this study, it should be considered when co-administering these medicinal products.
Specific interaction studies with antidiabetic medicinal products were not conducted.

UNDESIRABLE EFFECTS:
The most commonly reported adverse reactions were headache, dyspepsia, please read Tabulated summary of adverse reactions

table 1: Undesirable effects very common (<1/10)

System Organ Class	Undesirable effects	Tadalafil 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N= 379
Nervous system	Headache	14,5	5,5
Gastrointestinal	dyspepsia	12,3	1,8

table 2: Undesirable effects common (>1/100, <1/10)

System Organ Class	Undesirable effects	Tadalafil 10-20 mg (%) N=724	Placebo (%) N= 379
Nervous system	Dizziness	2,3	1,8
Cardiac	Flushing	4,1	1,6
Respiratory, thoracic and mediastinal	Epistaxis	4,3	3,2
Musculoskeletal and connective tissue	Back pain, Myalgia	6,5; 6,7	4,2; 1,8

The uncommonly reported adverse reactions were Swelling of eyelids, Conjunctival hyperaemia, Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy
The adverse reactions reported were transient, and generally mild or moderate.
Data in patients over 75 years of age receiving tadalafil are limited.

OVERDOSAGE AND TREATMENT:
Single doses of up to 500 mg have been given to healthy subjects, and multiple daily doses up to 100 mg have been given to patients. Adverse events were similar to those seen at lower doses.
In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted, as required.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:
Pharmacotherapeutic group: Drugs used in erectile dysfunction
Tadalafil is a selective, reversible inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP)-specific phosphodiesterase type 5 (PDE5). When sexual stimulation causes the local release of nitric oxide, inhibition of PDE5 by tadalafil produces increased levels of cGMP in the corpus cavernosum. This results in smooth muscle relaxation and inflow of blood into the penile tissues, thereby producing an erection. Tadalafil has no effect in the treatment of erectile dysfunction in the absence of sexual stimulation.
Studies in vitro have shown that tadalafil is a selective inhibitor of PDE5. PDE5 is an enzyme found in corpus cavernosum smooth muscle, vascular and visceral smooth muscle, skeletal muscle, platelets, kidney, lung, and cerebellum. The effect of tadalafil is more potent on PDE5 than on other phosphodiesterases. Tadalafil is > 10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE1, PDE2, and PDE4 enzymes which are found in the heart, brain, blood vessels, liver, and other organs. Tadalafil is > 10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE3, an enzyme found in the heart and blood vessels.
This selectivity for PDE5 over PDE3 is important because PDE3 is an enzyme involved in cardiac contractility. Additionally, tadalafil is approximately 700-fold more potent for PDE5 than for PDE6, an enzyme which is found in the retina and is responsible for phototransduction. Tadalafil is also > 10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE7 through PDE10.
For tadalafil on demand, two clinical studies were conducted in 571 patients in an at-home setting to define the period of responsiveness. Tadalafil demonstrated statistically significant improvement in erectile function and the ability to have successful sexual intercourse up to 24 hours following dosing, as well as patients' ability to attain and maintain erections for successful intercourse compared to placebo as early as 16 minutes following dosing. Sexual encounter profile diary, ratio of the ability to have successful sexual intercourse with tadalafil were higher than placebo, about 16 to 24 hours following dosing. In studies, patients may be choose time for take and sexual activity.
Tadalafil administered to healthy subjects produced no significant difference compared to placebo in supine systolic and diastolic blood pressure (mean maximal decrease of 1.6/0.8 mm Hg, respectively), in standing systolic and diastolic blood pressure (mean maximal decrease of 0.2/4.6 mm Hg, respectively), and no significant change in heart rate
In clinical studies, Effect of tadalafil on other antihypertensive (*including angiotensin II receptor blockers*) tadalafil was

therefore contraindicated:
- patients with myocardial infarction within the last 90 days.
- patients with unstable angina or angina occurring during sexual intercourse.
- patients with New York Heart Association Class 2 or greater heart failure in the last 6 months.
- patients with uncontrolled arrhythmias, hypotension (< 90/50mmHg), or uncontrolled hypertension.
- patients with a stroke within the last 6 months.

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

WARNINGS AND PRECAUTIONS:

- A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered.

Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity.

Tadalafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see pharmacokinetic properties), and as such potentiates the hypotensive effect of nitrates (see contraindications).

Serious cardiovascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, unstable angina pectoris, ventricular arrhythmia, stroke, transient ischaemic attacks, chest pain, palpitations and tachycardia, have been reported either post marketing and/or in clinical trials.

Most of the patients in whom these events have been reported had pre-existing cardiovascular risk factors. However, it is not possible to definitively determine whether these events are related directly to these risk factors, to tadalafil, to sexual activity, or to a combination of these or other factors.

Since there are no clinical data on the safety of tadalafil in these patients, if Tadalafil is prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician.

- Patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min)
- Patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C)

10 mg is maximum dose for patients with mild renal impairment (creatinine clearance 51 to 80 mL/min) and moderate (creatinine clearance 31 to 50 mL/min) renal impairment and in subjects with end-stage renal disease on dialysis in clinical trials.

Painful erections have not reported in clinical trials with the intake of tadalafil, however Painful erections have been reported with the intake of other PDE5 inhibitors. Patients who experience erections lasting 4 hours or more should be instructed to seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency may result.

Tadalafil should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis, or Peyronie's disease) or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma, or leukaemia).

The evaluation of erectile dysfunction should include a determination of potential underlying causes and the identification of appropriate treatment following an assessment.

It is not known if tadalafil is effective in patients who have undergone pelvic surgery or radical non-nerve-sparing prostatectomy.

Tadalafil contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

The safety and efficacy of combinations of tadalafil and other treatments for erectile dysfunction have not been studied. The patients should be informed not to take Tadalafil in such combinations.

In dogs given tadalafil daily for 6 to 12 months at doses of 25 mg/kg/day (resulting in at least a 3-fold greater exposure [range 3.7-18.6] than seen in humans given a single 20 mg dose) and above, there was regression of the seminiferous tubular epithelium that resulted in a decrease in spermatogenesis in some dogs. Two clinical studies were conducted in patient for 6 months, have other reported (see Pharmacodynamic properties).

USE FOR PREGNANCY AND LACTATION:

Tadalafil must not be used in women. There are no available data about the pregnancy in clinical studies.
Rat studies do not indicate malformations or foetalneonatal toxicity, when use up to 1000 mg/kg/day.

EFFECT ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES.

Tadalafil has negligible influence on the ability to drive or use machines. Although the frequency of reports of dizziness in placebo and tadalafil arms in clinical trials was similar, patients should be aware of how they react to Tadalafil, before driving or using machines.

DRUG INTERACTIONS:

Interaction studies were conducted with 10 mg and/or 20 mg tadalafil, as indicated below. With regard to those interaction studies where only the 10 mg tadalafil dose was used, clinically relevant interactions at higher doses cannot be completely ruled out

Effects of other substances on tadalafil

Tadalafil is principally metabolised by CYP3A4. A selective inhibitor of CYP3A4, ketoconazole increased tadalafil (10 mg) exposure (AUC) up to 107% relative to the AUC for tadalafil alone. Although specific interactions have not been studied, other protease inhibitors, such as ritonavir or saquinavir, and other CYP3A4 inhibitors, such as erythromycin, clarithromycin, itraconazole, and grapefruit juice, should be co-administered with caution, as they would be expected to increase plasma concentrations of tadalafil. Consequently, the incidence of the adverse reactions might be increased.

The role of transporters (for example, p-glycoprotein) in the disposition of tadalafil is not known. Therefore, there is the potential of drug interactions mediated by inhibition of transporters.

A CYP3A4 inducer, rifampicin reduced tadalafil AUC by 88 %, relative to the AUC values for tadalafil alone (10 mg). Other inducers of CYP3A4, such as phenobarbital, phenytoin, and carbamazepine, may also decrease plasma concentrations of tadalafil.

Effects of tadalafil on other medicinal products

In clinical studies, tadalafil (10 mg) was shown to augment the hypotensive effects of nitrates. Therefore, administration of Tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated

Tadalafil is not expected to cause clinically significant induction or inhibition of the clearance of medicinal products metabolised by CYP450 isoforms. Studies have confirmed that tadalafil does not inhibit or induce CYP450 isoforms, including CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 and CYP2C19.

Tadalafil (10 mg) had no clinically significant effect on exposure (AUC) to S-warfarin or R-warfarin (CYP2C9 substrate), nor did tadalafil affect changes in prothrombin time induced by warfarin.

Tadalafil (10 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid.

In clinical pharmacology studies, the potential for tadalafil to augment the hypotensive effects of antihypertensive medicinal products was examined. Major classes of antihypertensive medicinal products were studied, including calcium-channel blockers (amlodipine), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (enalapril), beta-adrenergic receptor blockers (metoprolol), thiazide diuretics (bendrofluazide), and angiotensin II receptor blockers (various types and doses, alone or in advice should be given to patients regarding a possible decrease in blood pressure when they are treated with antihypertensive medicinal products. Administration of Tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated

In a study to assess the effects of tadalafil on vision, no impairment of colour discrimination (blue/green) was detected using the Farnsworth-Munsell 100-hue test. This finding is consistent with the low affinity of tadalafil for PDE6 compared to PDE5. Across all clinical studies, reports of changes in colour vision were rare (< 0.1 %)

Two studies were conducted in men to assess the potential effect on spermatogenesis of tadalafil 10 mg (one 6-month study) and 20 mg (one 6-month study) administered daily. In two of these studies decreases were observed in sperm count and concentration related to tadalafil treatment of unlikely clinical relevance.

Unless, These effects were not associated with changes in other parameters such as sperm count, motility, morphology. However, in tadalafil 10 mg - 6 month studies decreases were average sperm concentration as compared with placebo. This effect was not seen in the study of 20 mg tadalafil taken for 6 months. In addition there was no adverse effect on mean concentrations of reproductive hormones, testosterone, luteinizing hormone or follicle stimulating hormone with either 10 or 20 mg of tadalafil compared to placebo.

Tadalafil at doses of 2 to 100mg has been evaluated in 16 clinical studies involving 3250 patients, including patients with erectile dysfunction of various severities (mild, moderate, severe), etiologies, ages (range 21-86 years), and ethnicities. Most patients reported erectile dysfunction of at least 1 year in duration. In the primary efficacy studies of general populations, 81% of patients reported that CIALIS improved their erections as compared to 35% with placebo. Also, patients with erectile dysfunction in all severity categories reported improved erections whilst taking CIALIS (86%, 83%, and 72% for mild, moderate, and severe, respectively, as compared to 45%, 42%, and 19% with placebo).

In the primary efficacy studies, 75% of intercourse attempts were successful in CIALIS-treated patients as compared to 32% with placebo.

PHARMACOGENETIC PROPERTIES:

Absorption

Tadalafil is readily absorbed after oral administration and the mean maximum observed plasma concentration (Cmax) is achieved at a median time of 2 hours after dosing. Absolute bioavailability of tadalafil following oral dosing has not been determined.

The rate and extent of absorption of tadalafil are not influenced by food, thus tadalafil may be taken with or without food.

The time of dosing (morning versus evening) had no clinically relevant effects on the rate and extent of absorption.

Distribution

The mean volume of distribution is approximately 63l, indicating that tadalafil is distributed into tissues. At therapeutic concentrations, 94% of tadalafil in plasma is bound to proteins. Protein binding is not affected by impaired renal function.

Less than 0.0005% of the administered dose appeared in the semen of healthy subjects.

Biotransformation

Tadalafil is predominantly metabolised by the cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoform. The major circulating metabolite is the methylcatechol glucuronide. This metabolite is at least 13,000-fold less potent than tadalafil for PDE5. Consequently, it is not expected to be clinically active at observed metabolite concentrations

Elimination

The mean oral clearance for tadalafil is 2.5 l/h and the mean half-life is 17.5 hours in healthy subjects.

Tadalafil is excreted predominantly as inactive metabolites, mainly in the faeces (approximately 61% of the dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 36% of the dose).

Linearity/Non-Linearity

Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects are linear with respect to time and dose. Over a dose range of 2.5 to 20 mg, exposure (AUC) increases proportionally with dose. Steady-state plasma concentrations are attained within 5 days of once daily dosing.

Pharmacokinetics determined with a population approach in patients with erectile dysfunction are similar to pharmacokinetics in subjects without erectile dysfunction.

Special Populations

Elderly

Healthy elderly subjects (65 years or over) had a lower oral clearance of tadalafil, resulting in 25% higher exposure (AUC) relative to healthy subjects aged 19 to 45 years. This effect of age is not clinically significant and does not warrant a dose adjustment.

Renal insufficiency

In clinical pharmacology studies using single dose tadalafil 10mg, in subjects with mild (creatinine clearance 51 to 80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 31 to 50 mL/min) renal impairment, tadalafil exposure (AUC) approximately was higher that observed in healthy subjects. In clinical pharmacology studies other, Tadalafil exposure (AUC) in subjects with end-stage renal disease on dialysis is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg is administered. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with renal impairment.

Hepatic Insufficiency

Tadalafil exposure (AUC) in subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh class A and B) is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg is administered. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with hepatic impairment.

Patients with diabetes

Tadalafil exposure (AUC) in patients with diabetes was approximately 19 % lower than the AUC value for healthy subjects. There are no available data about the administration of more than 10 mg dosing of tadalafil to patients with diabetes

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

There was no evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or foetotoxicity in rats or mice that received up to 1000 mg/kg/day tadalafil. In a rat prenatal and postnatal development study, the no observed effect dose was 30 mg/kg/day. In the pregnant rat the AUC for calculated free drug at this dose was approximately 18-times the human AUC at a 20 mg dose.

There was no impairment of fertility in male and female rats. In dogs given tadalafil daily for 6 to 12 months at doses of 25 mg/kg/day (resulting in at least a 3-fold greater exposure (range 3.7-18.6) than seen in humans given a single 20 mg dose) and above, there was regression of the seminiferous tubular epithelium that resulted in a decrease in spermatogenesis in some dogs (see Pharmacodynamic properties)

PACKING: 1 Blister × 2 tablets; 2 blisters × 2 tablets; 1 Blister x 4 tablets; 2 blisters x 2 tablets.

STORAGE: Store in a dry place. Keep under 30°C. Avoid light

SHELF LIFE: 36 months from Mfg. Date

STANDARD QUALITY: In-house

Manufactured&Issued by:
ELOGE® FRANCE VIETNAM
PHARMACEUTICAL JOINT - STOCK COMPANY
Que Vo Industrial zone, Phuong Lieu commune, Que Vo district, Bac Ninh province
Tel: +84.222.3617.888 / Fax: +84.222.3617.799

eloge
FRANCE VIETNAM

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ÉloTada 10♂
ÉloTada 20♂

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ
Để xa tầm tay trẻ em

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim Élotada 10 chứa:

- Thành phần dược chất: Tadalafil 10 mg
- Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, betacyclodextrin, tinh bột ngô, povidon (Kollidon 30), magnesi stearat, croscarmellose natri, silicon dioxyd, opadry white, màu oxyd sắt vàng.

Mỗi viên nén bao phim Élotada 20 chứa:

- Thành phần dược chất: Tadalafil 20 mg
- Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể M101, betacyclodextrin, tinh bột ngô, povidon (Kollidon 30), magnesi stearat, croscarmellose natri, silicon dioxyd, opadry white, màu oxyd sắt vàng.

DẠNG BÀO CHẾ:

Élotada 10: Viên nén dài bao phim màu vàng, hai mặt trơn.
Élotada 20: Viên nén dài bao phim màu vàng, hai mặt trơn.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành.
Để tadalafil có hiệu quả trong điều trị rối loạn cương dương, cần có hoạt động kích thích tình dục.
Tadalafil được chỉ định ở người lớn để điều trị tăng áp động mạch phổi (PAH) theo phân loại chức năng của WHO nhóm II và III, nhằm cải thiện năng lực tập thể dục.
Hiệu quả đã được tìm thấy trong điều trị PAH vô căn (IPAH) và PAH liên quan với bệnh mô liên kết.

LIỀU DÙNG:

- Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành
Liều tadalafil được khuyên dùng là 10mg sử dụng trước khi dự tính quan hệ tình dục và không liên quan tới bữa ăn.
Trong trường hợp liều tadalafil 10mg không đạt hiệu quả, có thể tăng liều 20mg. Sử dụng ít nhất 30 phút trước khi quan hệ tình dục.
Liều tối đa là ngày một lần và không dùng liên tục mỗi ngày.
- Tăng áp động mạch phổi
Điều trị nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị PAH.
Liều khuyến cáo là 40 mg uống một lần mỗi ngày có hoặc không có thức ăn.

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

Suy thận:
- Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng, 10 mg là liều tối đa được khuyến nghị để điều trị theo yêu cầu.
Liều dùng một lần một ngày của tadalafil không được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (xem mục Cảnh báo và thận trọng)
- Tăng áp động mạch phổi: Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, nên bắt đầu dùng liều khởi đầu 20 mg mỗi ngày một lần. Liều có thể tăng lên 40 mg mỗi ngày một lần, dựa trên hiệu quả và khả năng dung nạp của từng cá nhân. Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, việc sử dụng tadalafil không được khuyến cáo (xem mục Cảnh báo và thận trọng)

Suy gan:
- Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành: Liều khuyến cáo là 10 mg trước khi dự tính quan hệ tình dục và có hoặc không có thức ăn. Có dữ liệu lâm sàng hạn chế về sự an toàn của tadalafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Trẻ em- Nhóm C Child-Pugh); nếu được quy định, việc đánh giá lợi ích / rủi ro cá nhân cẩn thận nên được thực hiện bởi bác sĩ kê đơn. Không có dữ liệu về việc sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho bệnh nhân suy gan.
Liều dùng một lần một ngày của tadalafil để điều trị rối loạn cương dương chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan; do đó, nếu được yêu cầu, việc đánh giá lợi ích / rủi ro cá nhân cẩn thận phải được thực hiện bởi bác sĩ kê đơn.
- Tăng áp động mạch phổi: Do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Nhóm A và B Child-Pugh), sau khi dùng liều duy nhất 10 mg, liều khởi đầu 20 mg mỗi ngày một lần có thể được xem xét. Nếu tadalafil được kê toa, việc đánh giá lợi ích / rủi ro cá nhân cẩn thận nên được thực hiện bởi bác sĩ kê đơn. Bệnh nhân bị xơ gan nặng (Trẻ em- Nhóm C Child-Pugh) chưa được nghiên cứu và do đó không nên dùng tadalafil.

Dùng cho bệnh nhân bị tiểu đường:
Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành: Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân tiểu đường.

Dùng cho trẻ em:
Không có dữ liệu sử dụng tadalafil cho trẻ em liên quan đến việc điều trị rối loạn cương dương.
Sự an toàn và hiệu quả của tadalafil trong dân số trẻ em chưa được thành lập.

CÁCH DÙNG:

Dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil có biểu hiện làm tăng tác động hạ huyết áp của các nitrates. Điều này có lẽ do tác động phối hợp của nitrates và tadalafil trên chu trình nitric oxide/cGMP. Vì vậy, chống chỉ định sử dụng đồng thời tadalafil với các chất nitrates hữu cơ dưới bất cứ dạng nào.
Tất cả các tác nhân dùng để điều trị rối loạn cương dương, bao gồm cả tadalafil đều không được dùng cho bệnh nhân nam mà hoạt động tình dục cần tránh do bệnh tim mạch không ổn định. Thầy thuốc cần lưu ý đến nguy cơ bệnh tim tiềm ẩn do đến 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 việc sử dụng tadalafil đối với:
- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim mới 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.
- ... 3 theo xếp loại của Hội Tim New York hoặc là suy tim nặng hơn trong vòng mới 6 tháng.

kênh calcium, ức chế thụ thể beta-adrenergic, và/hay ức chế thụ thể alpha).
Sử dụng tadalafil (10mg, ngoại trừ các thử nghiệm với các chất ức chế thụ thể angiotensin II và amlodipin thì liều áp dụng là 20mg) đã không thấy có biểu hiện các tương tác thuốc với biểu hiện lâm sàng rõ rệt đối với bất kỳ loại nào trong nhóm này.
Tadalafil (10 và 20mg) không có tác động thay đổi rõ rệt trên lâm sàng về huyết áp khi dùng chung với tamsulosin, một chất ức chế thụ thể alpha-adrenergic. Bệnh nhân sử dụng đồng thời tadalafil 20 mg với các loại thuốc hạ huyết áp, có lẽ sẽ có hạ huyết áp, nhưng thường là giảm ít và không có thay đổi rõ rệt trên lâm sàng. Phân tích dữ liệu các thử nghiệm lâm sàng ở pha 3 cho thấy không có sự khác nhau về tác dụng ngoại ý ở bệnh nhân dùng tadalafil có kèm hay không các thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, cũng cần phải có lời khuyên thích hợp cho bệnh nhân về khả năng có thể xảy ra hạ huyết áp khi đang điều trị chung với các thuốc hạ huyết áp.
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 (10mg).Tác động của rượu trên chức năng nhận thức không thay đổi và trên huyết áp cũng không tăng do tadalafil. Ngoài ra, quan sát không thấy có thay đổi nào trên nồng độ của tadalafil 3 giờ sau khi dùng thuốc đồng thời với rượu.
Tadalafil làm tăng khả dụng sinh học của ethinylestradiol dùng đường uống; kết quả cũng tương tự như vậy đối với terbutalin đường uống, tuy nhiên trên tác động trên lâm sàng cũng không chắc chắn lắm.
Trong một công trình về dược lý lâm sàng, tadalafil 10mg dùng chung với theophyllin (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 lưu ý khi sử dụng chung với các thuốc với các thuốc nêu trên.
Các thử nghiệm về tương tác đặc biệt đối với các thuốc trị bệnh tiểu đường chưa được thực hiện.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các tác dụng phụ thông thường nhất được báo cáo là nhức đầu, chứng khó tiêu, xin đọc bảng kèm theo dưới đây.

Bảng 1 Tác dụng ngoại ý rất thường gặp (> 1/10)			
Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng ngoại ý	tadalafil 10-20mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Hệ thần kinh	Nhức đầu	14,5	5,5
Hệ tiêu hóa	Khó tiêu	12,3	1,8

Bảng 2 Tác dụng ngoại ý thường gặp (> 1/100, < 1/10)			
Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng ngoại ý	tadalafil 10-20mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Hệ thần kinh	Chóng mặt	2,3	1,8
Hệ tim mạch	Đỏ mặt	4,1	1,6
Hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Xung huyết niêm mạc mũi	4,3	3,2
Mô liên kết và mô cơ xương	Đau lưng / đau cơ	6,5 / 6,7	4,2 / 1,8

Những tác dụng phụ không thường xuyên xảy ra là: sưng mí mắt, những cảm giác được mô tả như đau tại mắt và kết mạc sung huyết.
Các tác dụng ngoại ý được ghi nhận với tadalafil thường thoáng qua và ở mức độ nhẹ hay vừa.
Không có đầy đủ các dữ liệu về tác dụng phụ ở những bệnh nhân trên 75 tuổi.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Những liều duy nhất cho đến 500mg tadalafil đã được thử nghiệm trên người khoẻ mạnh và liều 100 mg nhiều lần mỗi ngày đã được dùng cho bệnh nhân. Các phản ứng phụ xảy ra cũng tương tự như những phản ứng phụ của liều thấp hơn. Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn cần được thực hiện tùy theo yêu cầu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Thuốc được dùng trong chỉ định rối loạn cương dương.
Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, có hồi phục guanosin monophosphat vòng (cGMP) - đặc biệt là trên men phosphodiesterase tuýp 5 (PDE5). Khi kích thích tình dục dẫn đến phóng thích nitric oxyd 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 trong mô dương vật, từ đó gây cương dương vật. Khi không có kích thích tình dục, tadalafil không có tác dụng gì.
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 tạng, cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterases. Trên PDE5 tadalafil mạnh gấp > 10.000 lần hơn PDE1, PDE2 và PDE4, là những men tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và những cơ quan khác. Tác động của tadalafil trên PDE5 thì gấp > 10.000 lần mạnh hơn PDE3, một men tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc trên PDE5 so với PDE3 là rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp cơ tim. Ngoài ra, tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, là một men tìm thấy trên võng mạc và gây ra sự tái nạp hình ảnh. Tadalafil còn có tác động trên PDE5 >10.000 lần mạnh hơn trên các men từ PDE7 đến PDE10.
Hai công trình nghiên cứu đã được thực hiện trên 571 bệnh nhân tại nhà nhằm xác định thời gian đáp ứng của tadalafil. Tadalafil đã chứng tỏ có cải thiện có ý nghĩa thống kê so với giả dược về chức năng cương và khả năng giao hợp thành công cho đến 24 giờ sau khi dùng thuốc; cũng như vậy, khả năng đạt được và duy trì cương dương vật để giao hợp thành công so với giả dược chỉ cần sau 16 phút sau khi dùng thuốc. Nhật ký ghi chép (SEP: Sexual encounter Profile diay) về các cuộc giao hợp của bệnh nhân trong trong các thử nghiệm lâm sàng cũng có kết quả tương tự về thời gian đáp ứng và một tỷ lệ cao về giao hợp thành công có ý nghĩa thống kê ở nhóm sử dụng tadalafil so với nhóm sử dụng giả dược, trong thời gian từ 10 đến 24 tiếng sau khi sử dụng thuốc. Ở những thử nghiệm này, bệnh nhân được tự do chọn lựa khoảng thời gian từ lúc sử dụng thuốc và lúc muốn giao hợp.
Ở người khỏe mạnh, so sánh tadalafil với giả dược không thấy có khác biệt về huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương dù đo ở tư thế nằm ngửa (trị số 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 không có thay đổi có ý nghĩa trên nhịp tim.
Trong các công trình nghiên cứu về tương tác thuốc giữa tadalafil và một số các thuốc hạ huyết áp đường uống (bao gồm thuốc ức chế thụ thể angiotensin II) tadalafil không làm tăng một cách rõ rệt trên lâm sàng tác động hạ huyết áp của những thuốc này (xem mục Tương tác thuốc). Tuy nhiên, thầy thuốc cũng nên có các lời khuyên thích hợp đối với bệnh nhân về khả năng hạ huyết áp khi họ có dùng kèm với các loại thuốc này. Chống chỉ định sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang dùng bất kỳ một dạng nitrat hữu cơ. Trong một nghiên cứu nhằm khảo sát các tác động của tadalafil trên thị giác, bằng thử nghiệm Farnsworth-Munsell 100 sắc thái, 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 (< 0.1%).
Hai thử nghiệm trên sự sinh tinh trùng đã được thực hiện trong 6 tháng trên đàn ông để đánh giá tác động tiềm tàng của tadalafil 10mg và 20mg sử dụng mỗi ngày. Kết quả là không ...

[illegible]
- Bệnh nhân bị tai biến mạch não trong vòng mới 6 tháng.

Không được sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân quá mẫn cảm với tadalafil hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Cần phải thăm hỏi và khám lâm sàng để chẩn đoán rối loạn cương dương cũng như xác định các bệnh 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 sẽ giảm nhưng ở mức độ nhẹ và thoáng qua (xem mục Dược động học) như vậy sẽ làm tăng thêm tiềm năng tác động hạ huyết áp của các loại nitrat. (xem mục Chống chỉ định).

Tác động trầm trọng về tim mạch, bao gồm nhồi máu cơ tim, cơn đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, tai biến mạch não, cơn thiếu máu tim thoáng qua, đã xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng của tadalafil.

Hơn nữa, cao huyết áp và hạ huyết áp, (bao gồm hạ huyết áp tư thế) cũng xảy ra nhưng không thường xuyên trong các thử nghiệm *lâm sàng. Đa số các bệnh nhân này đã có sẵn yếu tố nguy cơ về tim mạch.* Tuy nhiên cũng khó xác định một cách chính xác có phải *những tác động này liên quan trực tiếp đến yếu tố nguy cơ hay không.*

Hiện nay chưa có nhiều dữ liệu về tính an toàn của tadalafil trong những nhóm bệnh nhân sau đây; nếu có chỉ định kê toa cho bệnh nhân, thầy thuốc cần phải cân nhắc kỹ trên từng trường hợp giữa lợi ích và nguy cơ:
- Bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinine ≤ 30 ml/phút).
- Bệnh nhân bị suy gan nặng (Nhóm C Child-Pugh).

Liều tadalafil 10mg là liều cao nhất dùng trong các thử nghiệm cho những bệnh nhân có mức độ suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin = 51 đến 80 ml/phút) và trung bình (độ thanh thải creatinin = 31 đến 50 ml/phút) và những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu.

Cương đau dương vật không được ghi nhận trên các thử nghiệm lâm sàng sử dụng tadalafil. Tuy nhiên, cương đau dương vật đã được ghi nhận với một chất ức chế PDE5 khác. Bệnh nhân bị cương dương vật kéo dài 4 giờ hay lâu hơn, cần được khuyến cáo đến cấp cứu ngay. Nếu cương đau dương vật không được điều trị ngay, tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương có thể xảy ra.

Cần thận trọng khi kê toa tadalafil trên 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), hay trên những bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gập góc, bệnh xơ thể hang hay bệnh Peyronie).

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.

Hiện nay không biết là tadalafil có hiệu quả hay không trên những bệnh nhân tổn thương tủy sống và những bệnh nhân có phẫu thuật vùng chậu hay phẫu thuật tuyến tiền liệt.

Không dùng tadalafil cho những bệnh nhân có những vấn đề về di truyền liên quan đến không dung nạp galactose, khuyếm khuyết men Lapp lactase hay rối loạn hấp thu glucose-galactose.

Tính an toàn và hiệu quả khi phối hợp tadalafil với các thuốc khác để điều trị rối loạn cương chưa được nghiên cứu. Do đó khuyến cáo không nên dùng phối hợp các loại thuốc này.

Trong thử nghiệm được thực hiện trên chó, sử dụng tadalafil mỗi ngày trong 6 đến 12 tháng với liều 25 mg/kg/ngày (đây là liều có diện tích dưới đường cong lớn hơn gấp 3 lần [dao động trong khoảng 3.7 - 18.6] so với liều duy nhất 20mg dùng ở người) và cao hơn nữa, quan sát thấy có suy thoái nội mạc ống sinh tinh của tinh hoàn gây ra thiểu tinh trong một số chó. Hai thử nghiệm kéo dài trong 6 tháng thực hiện trên người tình nguyện đã cho kết quả khác với kết quả trên (xem phần Dược động học). Hiệu quả khi sử dụng liều mỗi ngày lâu dài chưa được thực hiện do đó kiên quyết khuyến cáo không nên sử dụng thuốc mỗi ngày.

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

Không có chỉ định tadalafil cho phụ nữ. Không làm thực nghiệm trên phụ nữ có thai.

Không có bằng chứng về tính sinh quái thai, độc cho phôi, hay độc cho thai nhi của chuột cống hay chuột nhắt khi sử dụng liều cho tới 1000 mg/kg/ngày.

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

Tadalafil không ảnh hưởng hay có ảnh hưởng nhưng không đáng kể đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Không có thử nghiệm chuyên biệt để đánh giá tác động tiềm tàng này.

Mặc dù tỉ lệ các báo cáo về tác động gây hoa mắt của giả dược và tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng là như nhau, tuy nhiên bệnh nhân nên được cảnh báo về việc thận trọng sử dụng tadalafil trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC:

Nhiều công trình nghiên cứu về tương tác thuốc sử dụng chung với tadalafil 10mg đã được thực hiện và mô tả dưới đây. Trong các công trình này, liều tadalafil sử dụng chỉ là 10mg, 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:

Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4, ketoconazol, làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil tới 107%, khi so sánh với giá trị AUC của tadalafil (10 mg) chỉ sử dụng một mình. Mặc dù các tương tác chuyên biệt chưa được nghiên cứu, một vài chất ức chế men protease, như ritonavir hay saquinavir, và những chất ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazole và nước ép quả nho khi sử dụng đồng thời với tadalafil cần phải thận trọng vì chúng có thể làm tăng nồng độ huyết tương của tadalafil. Như vậy, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn cũng có thể tăng.

Chức năng của các chất chuyên chở (thí dụ như p-glycoprotein) chưa được biết, do đó nếu các chất này bị ức chế sẽ có một tiềm tàng về tương tác thuốc.

Một chất cảm ứng CYP3A4, thí dụ như rifampicin, làm giảm diện tích dưới đường cong (AUC) tadalafil tới 88% khi so sánh với giá trị AUC của tadalafil (10mg) chỉ sử dụng một mình. Việc sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 khác như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin cũng sẽ làm giảm nồng độ của tadalafil trong huyết tương.

Ảnh hưởng của tadalafil đối với những thuốc khác:

Kết quả của các thử nghiệm nghiên cứu lâm sàng cho thấy tadalafil (10mg) có biểu hiện gây tăng tác động hạ áp của nitrates. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang dùng bất cứ dạng thuốc nào của nitrat hữu cơ (xem mục Chống chỉ định).

Tadalafil không có tác động gây ức chế có biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng hay gây cảm ứng sự thanh thải đối với các thuốc mà sự biến dưỡng do bởi các chất đồng dạng CYP450.

Các kết quả từ các công trình nghiên cứu xác nhận rằng tadalafil không ức chế hay cảm ứng chất đồng dạng CYP450 bao gồm CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 và CYP2C9.

Tadalafil (10mg) không có tác động rõ rệt 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 có tác động làm thay đổi thời gian prothrombin khi dùng chung với warfarin.

Tadalafil (10mg) không có tác động tiềm tàng gây kéo dài thời gian chảy máu khi dùng chung với acetyl salicylic acid.

Trong các nghiên cứu thực nghiệm về dược học, tác động tiềm tàng của tadalafil làm tăng đặc tính 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 ức chế kênh calcium (amlodipin) ức chế men chuyển angiotensin (ACE), (enalapril), ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol) lợi tiểu thiazid (bendrofluazid), và ức chế thụ thể angiotensin II (bao gồm các liều khác nhau, dùng đơn thuần hay phối hợp với thiazides, ức chế

giảm 50% và thấp hơn thế nữa. Ngoài ra, khi so sánh với nhóm sử dụng giả dược, không thấy có sự khác biệt về số lượng tinh trùng, hình dạng tinh trùng, hay độ di động của tinh trùng đối với cả 2 liều 10mg hay 20mg. Tuy nhiên trong thử nghiệm sử dụng tadalafil 10mg trong 6 tháng, kết quả cho thấy là mật độ trung bình của tinh trùng có giảm so với nhóm sử dụng giả dược. Điều này không thấy khi sử dụng ở liều cao hơn, 20mg tadalafil dùng mỗi ngày trong 6 tháng. Không thấy có tác động trên nồng độ trung bình của testosteron, hormon luteinizing (LH) hay follicle stimulating hormon (FSH) khi so sánh các liều tadalafil 10mg và 20mg với giả dược.

Tác động do sử dụng lâu dài chưa được xác lập (xem mục Cảnh báo và thận trọng, An toàn tiền lâm sàng).

Tadalafil với các liều từ 2 đến 100mg đã được đánh giá trong 16 thử nghiệm lâm sàng liên quan 3.250 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 đến 86 tuổi và thuộc các dân tộc khác nhau. Đa số bệnh nhân có rối loạn cương tối thiểu trong 1 năm. Trong công trình 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 sử dụng giả dược chỉ có 35%. Ngoài ra ở những bệnh nhân có rối loạn cương với các mức độ nặng khác nhau đã báo cáo là có cải thiện chức năng khi sử dụng tadalafil (tuần tự 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 những công trình nghiên cứu chủ yếu về hiệu quả, 75% các cuộc giao hợp thành công khi sử dụng tadalafil so với 32% nhóm sử dụng giả dược.

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 (C_{max}) đạt được khoảng 2 giờ sau khi uống. Tính khả dụng sinh học tuyệt đối của tadalafil dạng uống chưa được thiết lập. Thức ăn không có tác động có ý nghĩa nào trên lâm sàng đối với nhịp độ và mức độ hấp thu của tadalafil, do đó, tadalafil có thể dùng chung hay sau khi ăn. Thời điểm sử dụng thuốc (buổi sáng so với buổi chiều) không có ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đối với nhịp độ và mức độ hấp thu thuốc.

Phân phối thuốc

Thể tích trung bình của sự phân phối thuốc sau khi sử dụng vào khoảng 63 L. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương gắn kết với protein. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng bởi chức năng thận. Dưới 0,0005% liều thuốc sử dụng xuất hiện trong tinh dịch trên những người khoẻ mạnh.

Sinh chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP) dạng đồng vị 3A4. Chất chuyển hóa lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hóa này có tác động kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil trên tác động đối với PDE5. Vì vậy không thấy có tác động trên lâm sàng với các nồng độ các chất biến dưỡng theo dõi được.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình khi sử dụng bằng đường uống của tadalafil là 2,5 L/ giờ 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

Đường biểu diễn dược động học của tadalafil liên quan giữa thời gian và liều lượng trên những người khoẻ mạnh là đường thẳng. Khi các liều lượng vượt quá ngưỡng từ 2,5 đến 20mg, diện tích vùng dưới đường cong (AUC) sẽ tăng tương ứng theo 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 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 khoẻ mạnh (65 tuổi hay hơn) có độ thanh thải tadalafil thấp hơn, dẫn đến kết quả là diện tích dưới đường cong lớn (AUC) hơn 25% so với những người khoẻ mạnh tuổi từ 19 đến 45. Tác động về tuổi này không có biểu hiện đặc biệt trên lâm sàng nên không cần phải điều chỉnh liều dùng.

Suy thận

Trong một thử nghiệm lâm sàng về dược học trên những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin là 51 đến 80 ml/phút) hay vừa (độ thanh thải creatinin là 31 đến 50 ml/phút), diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) lớn hơn khi so sánh với người khoẻ mạnh sau khi dùng liều 10mg.Trong một công trình thử nghiệm về dược học khác trên những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu, diện tích dưới đường cong của tadalafil sau khi sử dụng liều 10mg cũng tương tự như nhóm khỏe mạnh. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân suy thận.

Suy gan

Diện tích dưới đường cong của tadalafil (AUC) ở bệnh nhân suy gan nhẹ hay vừa (Nhóm A và B của Child-Pugh) tương đương với diện tích dưới đường cong những người khoẻ mạnh khi sử dụng liều 10mg.

Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhân tiểu đường

Diện tích dưới đường cong (AUC) của tadalafil ở bệnh nhân tiểu đường thấp hơn khoảng 19% so với diện tích dưới đường cong của người bình thường khoẻ mạnh. Hiện nay chưa có dữ liệu về chỉ định liều tadalafil cao hơn 10mg cho những bệnh nhân tiểu đường.

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 dược an toàn, độc hại trên gen, tính 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 thai nhi ở chuột nhắt và chuột cống với liều lên tới 1000mg/kg/ngày. Trong một công trình nghiên cứu về phát triển trước và sau khi sinh của chuột nhắt, liều tác động không gây hậu quả là 30mg/kg/ngày. Đối với chuột có thai, diện tích dưới đường cong cho thuốc tự do tại liều này là khoảng 18 lần so với diện tích dưới đường cong của người ở liều 20mg.

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 đến 12 tháng với các liều 25 mg/kg/ngày (ở liều này, diện tích dưới đường cong lớn gấp 3 lần so với người dùng liều duy nhất 20mg) hay cao hơn, có sự suy thoái nội mạc ống sinh tinh của tinh hoàn đưa đến thiểu tinh ở một vài con chó (xem mục Cảnh báo và thận trọng, Dược lực).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 2 viên/ Hộp 2 vỉ x 2 viên/Hộp 1 vỉ x 4 viên/Hộp 2 vỉ x 4 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất
CÔNG TY CỔ PHẦN LIÊN DOANH DƯỢC PHẨM
ÉLOGE® FRANCE VIỆT NAM
Khu công nghiệp Quế Võ, xã Phương Liễu, huyện Quế Võ, tỉnh Bắc Ninh
ĐT: 0222.3617.888 FAX: 0222.3617.789

éloge FRANCE VIETNAM