https://trungtamthuoc.com/

Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SINEGRA 100 mg

(Sildenafil 100 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Sildenafil citrat 140,48 mg tương đương Sildenafil 100 mg

Thành phần tá dược: Calci phosphat dibasic khan, cellulose vi tinh thể PH 102, croscarmellose natri, silic dioxid keo khan (aerosil 200), magnesi stearat, màng bao phim số 14 (Opadry II Blue 85F20578) (*Thành phần:* polyvinyl alcohol, PEG 3350, titan dioxid, talc, FD&C Blue #2/Indigo carmine Al lake 11%-14%, oxid sắt vàng).

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu xanh, hình vuông bo góc, một mặt có vạch chia liều hình chữ thập.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị cho nam giới bị rối loạn cương dương, là tình trạng không có khả năng đạt được hoặc duy trì sự cương cứng của dương vật đủ để thỏa mãn hoạt động tình dục.

Sildenafil chỉ có tác dụng khi có kích thích tình dục kèm theo.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

Đối với người lớn

Hầu hết các bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều 50 mg khi cần, uống trước khi quan hệ tình dục khoảng 1 giờ.

Dựa trên sự dung nạp và tác dụng của thuốc, liều có thể tăng lên tới mức tối đa là 100 mg hoặc giảm tới mức 25 mg. Liều khuyến cáo tối đa là 100 mg, số lần dùng tối đa là 1 lần mỗi ngày. Khởi phát tác dụng của sildenafil có thể bị chậm khi uống cùng thức ăn so với khi đói.

Đối với bệnh nhân suy thận

Các trường hợp suy thận nhẹ hoặc trung bình (độ thanh thải creatinin = 30-80 mL/phút), thì không cần điều chỉnh liều. Các trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút), thì liều nên dùng là 25 mg vì độ thanh thải của sildenafil bị giảm ở những bệnh nhân này. Dựa vào hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc, liều có thể tăng từng bước đến 50 mg và đến 100 mg nếu cần.

Đối với bệnh nhân suy gan

Liều nên dùng là 25 mg vì độ thanh thải của sildenafil bị giảm ở những bệnh nhân này (ví dụ bệnh xơ gan). Dựa vào hiệu quả và khả năng dung nạp thuốc, liều có thể tăng từng bước đến 50 mg và đến 100 mg nếu cần.

https://trungtamthuoc.com/

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác

Ngoại trừ ritonavir không được khuyến cáo dùng đồng thời với sildenafil (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc), liều khởi đầu không nên vượt quá 25 mg sildenafil ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4.

Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế trong quá trình điều trị, bệnh nhân nên được điều trị ổn định khi dùng các thuốc hẹn alpha trước khi bắt đầu trị liệu với sildenafil. Thêm vào đó, nên cân nhắc dùng các liều sildenafil thấp hơn khi khởi đầu điều trị (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Tương tác, tương kỵ của thuốc).**

Đối với trẻ em

Không dùng sildenafil cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Đối với người cao tuổi

Không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân quá mẫn với sildenafil hoặc với bất kì thành phần nào của thuốc.

Do tác dụng trên con đường nitric oxid/cyclic guanosin monophosphat (cGMP), sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng những chất cung cấp nitric oxid (như amyl nitrit) hoặc các nitrat dưới bất kỳ hình thức nào.

Chống chỉ định dùng đồng thời các tác nhân ức chế PDE5, bao gồm sildenafil, với chất kích thích guanylat cyclase, như riociguat, do có khả năng gây ra hạ huyết áp triệu chứng.

Không nên dùng các thuốc điều trị rối loạn cương dương, kể cả sildenafil, cho nam giới được khuyên không nên sinh hoạt tình dục (ví dụ bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nặng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).

Sildenafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), bất kể giai đoạn này có liên quan hay không liên quan đến việc dùng các thuốc ức chế PDE5 trước đó.

Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu ở các nhóm bệnh nhân sau và do đó chống chỉ định sử dụng thuốc: suy gan nặng, hạ huyết áp (huyết áp < 90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây và bệnh thoái hóa võng mạc di truyền đã biết như rối loạn như viêm võng mạc sắc tố (một số ít bệnh nhân này có rối loạn di truyền phosphodiesterase võng mạc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phải khai thác tiền sử và khám lâm sàng tỉ mỉ để chẩn đoán rối loạn cương dương, để xác định những nguyên nhân tiềm ẩn và xác định hướng điều trị thích hợp.

Các nguy cơ tim mạch

Vì có thể có một số nguy cơ tim mạch liên quan tới hoạt động tình dục, nên thầy thuốc phải chú ý tới tình trạng tim mạch của bệnh nhân trước khi tiến hành điều trị rối loạn cương dương. Sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp thoáng qua (xem mục **Đặc tính dược lực học**). Trước khi kê đơn, thầy thuốc phải chú ý tới những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý mà có thể bị ảnh hưởng bởi tác dụng này và đặc biệt khi có thêm hoạt động tình dục. Những bệnh nhân có cản trở dòng chảy thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn) là những bệnh nhân có tăng mẫn cảm với các yếu tố giãn mạch.

Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat.

https://trungtamthuoc.com/

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng bao gồm nhồi máu cơ tim, đột tử liên quan tới bệnh tim, loạn nhịp thất, xuất huyết não và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua được báo cáo trong quá trình lưu hành sử dụng sildenafil để điều trị rối loạn cương dương. Hầu hết nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đã có tiền sử các yếu tố nguy cơ tim mạch. Nhiều biến cố trong số này được báo cáo xuất hiện trong hoặc ngay sau khi hoạt động, tình dục, và một vài biến cố được báo cáo xảy ra ngay sau khi dùng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Các biến cố khác được báo cáo xảy ra từ vài giờ đến vài ngày sau khi dùng sildenafil và có quan hệ tình dục. Không thể xác định được liệu các biến cố này có liên quan trực tiếp tới sildenafil, hoạt động tình dục, bệnh nhân đang có bệnh tim mạch, sự kết hợp các yếu tố này hay các yếu tố khác.

Chứng cương dương vật

Cần thận trọng khi kê đơn các tác nhân điều trị rối loạn cương dương cho những bệnh nhân có các biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gập góc, bệnh xơ hoá thể hang, hay bệnh Peyronie), những bệnh nhân có bệnh lý dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh đa u tuỷ, bệnh bạch cầu).

Đã có báo cáo về tình trạng cương dương kéo dài và cương dương không mong muốn khi sử dụng sildenafil sau khi thuốc được lưu hành. Trong trường hợp cương dương kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân cần đến cơ sở y tế để điều trị ngay lập tức. Nếu cương dương không được điều trị ngay có thể dẫn đến mô dương vật bị phá hủy và mất khả năng vĩnh viễn.

Ảnh hưởng đến thị giác

Đã có báo cáo tự phát về các trường hợp khiếm khuyết thị giác liên quan đến dùng sildenafil và các thuốc ức chế PDE5 khác. Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), một bệnh hiếm gặp và là nguyên nhân gây giảm thị lực hoặc mất thị lực, được báo cáo hiếm gặp trong quá trình lưu hành khi sử dụng với các thuốc ức chế phosphodiesterase nhóm 5 (PDE5), bao gồm sildenafil. Trong trường hợp có bất kỳ khiếm khuyết thị giác nào, bệnh nhân nên ngưng dùng sildenafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

Dùng đồng thời với ritonavir

Không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir.

Dùng đồng thời với thuốc chẹn alpha

Cần thận trọng khi chỉ định sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha vì chỉ định đồng thời có thể dẫn tới hạ huyết áp triệu chứng ở những bệnh nhân nhạy cảm (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Điều này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi uống sildenafil. Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân nên điều trị ổn định huyết động khi dùng các thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu trị liệu bằng sildenafil. Nên cân nhắc bắt đầu điều trị bằng sildenafil ở liều 25 mg (xem mục **Liều dùng và cách dùng).** Thêm vào đó, bác sĩ cần khuyên bệnh nhân những việc cần làm trong trường hợp có các triệu chứng của hạ huyết áp tư thế.

Ảnh hưởng đối với chảy máu

Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil có ảnh hưởng tới khả năng chống ngưng kết tiểu cầu của natri nitroprussid**.** Hiện nay chưa có thông tin an toàn về việc sử dụng sildenafil trên những bệnh nhân bị rối loạn đông máu hoặc loét tiêu hoá cấp tính. Chỉ nên dùng sildenafil ở những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích – nguy cơ.

Tá dược:

Natri: Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'

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

Sildenafil không được chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

https://trungtamthuoc.com/

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát tốt ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

Nghiên cứu trên chuột và thỏ sau khi dùng sildenafil đường uống, không thấy các bằng chứng về khả năng gây quái thai, giảm khả năng sinh sản, hoặc những tác dụng không mong muốn cho sự phát triển của phôi và thai nhi.

Không có ảnh hưởng đến khả năng vận động hoặc hình thái của tinh trùng sau khi uống liều đơn 100 mg sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

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

Sildenafil có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Vì chóng mặt và thay đổi thị giác đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với sildenafil, bệnh nhân nên biết họ phản ứng thế nào với sildenafil trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với sildenafil

Các nghiên cứu *in vitro*

Chuyển hóa sildenafil diễn ra chủ yếu bởi các phân nhóm cytochrom P450 (CYP) dạng 3A4 (đường chính) và 2C9 (đường phụ). Vì vậy tất cả các tác nhân gây ức chế những phân nhóm này có thể làm giảm độ thanh thải của sildenafil và các tác nhân gây kích thích những phân nhóm này có thể làm tăng độ thanh thải của sildenafil.

Các nghiên cứu *in vivo*

Các phân tích dược động học qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy, khi dùng đồng thời sildenafil với các tác nhân ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, erythromycin, cimetidin) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil. Mặc dù không ghi nhận tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này, nên xem xét liều khởi đầu 25 mg khi dùng đồng thời sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4.

Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV ritonavir (500 mg, dùng 2 lần/ngày), một chất ức chế mạnh P450, đã làm tăng C_{max} của sildenafil lên tới 300% (gấp 4 lần) và tăng AUC trong huyết tương lên tới 1000% (gấp 11 lần). Thời điểm 24 giờ sau dùng thuốc, nồng độ của sildenafil trong huyết tương vẫn xấp xỉ 200 ng/mL so với 5 ng/mL khi dùng một mình sildenafil. Điều này phù hợp với tác động rõ rệt của ritonavir lên các cơ chất của P450. Sildenafil đã không có ảnh hưởng nào tới dược động học của ritonavir. Dựa trên các kết quả dược động học này, không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir và liều tối đa của sildenafil trong mọi trường hợp không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

Việc dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir (1200 mg dùng 3 lần/ngày), đây cũng là một tác nhân gây ức chế CYP3A4, đã làm tăng Cmax của sildenafil lên tới 140% và tăng AUC lên tới 210%. Sildenafil không có một ảnh hưởng nào tới dược động học của saquinavir (xem mục Liều dùng và cách dùng). Các tác nhân ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol cũng sẽ có những ảnh hưởng lớn hơn.

Erythromycin (500 mg, dùng *2* lần/ngày trong 5 ngày) là một tác nhân ức chế trung bình CYP3A4, khi dùng đồng thời với liều đơn 100 mg sildenafil, đã làm tăng điện cho dưới đường cong sildenafil (AUC) lên tới 182%. Trên những người nam giới tình nguyện khỏe mạnh không thấy có ảnh hưởng nào của azithromycin (500 mg/ngày trong 3 ngày) tới AUC, C_{max}, T_{max}, hằng số tốc độ thải trừ, thời gian bán thải của sildenafil cũng như chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn. Cimetidin (800 mg), một tác nhân ức chế cytochrom P450 và ức chế không đặc hiệu CYP3A4, khi dùng đồng thời với sildenafil (50 mg) sẽ làm tăng nồng độ của sildenafil trong huyết tương lên 56% trên những người tình nguyện khỏe mạnh.

https://trungtamthuoc.com/

Nước ép bưởi là một chất ức chế yếu chuyển hóa thành ruột của CYP3A4 và có thể làm tăng nhẹ nồng độ sildenafil trong huyết tương.

Liều đơn thuốc kháng acid (magiê hydroxid/nhôm hydroxid) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể không được thực hiện cho tất cả các thuốc, dữ liệu dược động học theo quần thể cho thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamid, warfarin, phenytoin), ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng), thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu liên quan, thuốc lợi tiểu quai và giữ kali, các chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) và các thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenoreceptor hoặc thuốc gây cảm ứng chuyển hóa CYP450 (như rifampicin, barbiturat) đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil. Trong một nghiên cứu trên tình nguyện viên nam giới khỏe mạnh, việc dùng đồng thời chất đối kháng endothelin, bosentan, (một chất cảm ứng CYP3A4 [trung bình], CYP2C9 và có thể cả CYP2C19) ở trạng thái ổn định (125 mg, 2 lần/ngày) với sildenafil ở trạng thái ổn định (80 mg, 3 lần/ngày) dẫn đến việc giảm AUC và C_{max} của sildenafil tương ứng là 62,6% và 55,4%. Sildenafil làm tăng AUC và C_{max} của bosentan tương ứng là 49,8% và 42%. Việc dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, như rifampin, được cho là sẽ làm giảm nồng độ sildenafil trong huyết tương nhiều hơn.

Nicorandil là sự kết hợp giữa chất kích hoạt kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat nên nó có khả năng gây ra tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

Ảnh hưởng của sildenafil đối với các thuốc khác

Các nghiên cứu *in vitro*

Sildenafil là một tác nhân ức chế yếu các cytocrom P450 phân nhóm 1A2, 2C9, 2019, 2D6, 2E1 và 3A4 (IC50 > 150 MM).

Do sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ l μm, nên sildenafil sẽ không làm thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

Không có dữ liệu về sự tương tác giữa sildenafil và các chất ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophyllin hoặc dipyridamol.

Các nghiên cứu *in vivo*

Sildenafil đã được chứng minh là có khả năng làm tăng tác động hạ huyết áp của các nitrat cấp và mạn tính. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil cùng với các chất oxid, các nitrat hữu cơ hay nitrit hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng (xem mục Chống chỉ định).

Riociguat: Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tăng thêm tác dụng hạ huyết áp toàn khi thuốc ức chế PDE5 được kết hợp với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng thuận lợi của sự kết hợp trong dân số được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả sildenafil.

Sử dụng đồng thời sildenafil cho bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn alpha có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số người nhạy cảm. Điều này rất có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Trong 3 nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc-thuốc, thuốc huỷ α giao cảm doxazosin (4 mg và 8 mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg, hoặc 100 mg) được chỉ định đồng thời cho các bệnh nhân bướu lành tiền liệt tuyến điều trị ổn định với doxazosin. Quan sát các đối tượng nghiên cứu này, các mức giảm bổ sung trung bình của huyết áp đo ở tư thế nằm ngửa lần lượt là 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, và 8/4 mmHg và các mức giảm bổ sung trung bình của huyết áp đo ở tư thế đứng lần lượt là 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, và 4/5 mmHg. Khi chỉ định đồng thời sildenafil và doxazosin trên bệnh nhân đang điều trị ổn định với doxazosin, ít có các báo

https://trungtamthuoc.com/

cáo về những bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế triệu chứng. Các báo cáo này bao gồm chóng mặt và mệt mỏi, nhưng không ngất.

Không có tương tác có ý nghĩa nào khi chỉ định đồng thời sildenafil (50 mg) với tolbutamid (250 mg) hoặc warfarin (40 mg) (là các chất được chuyển hoá bởi CYP2C9).

Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do acid acetyl salicylic (150 mg).

Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của rượu trên những người tình nguyện khỏe mạnh với nồng độ tối đa trung bình là 0,08% (80 mg/dL).

Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của rượu trên những người tình nguyện khỏe mạnh với nồng độ tối đa trung bình là 0,08% (80 mg/dL).

Việc tổng hợp các nhóm thuốc hạ huyết áp sau: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc đối kháng angiotensin II, thuốc hạ huyết áp (thuốc giãn mạch và tác dụng trung ương), thuốc chẹn thần kinh adrenergic, thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn thụ thể alpha-adrenoceptor, cho thấy không có sự khác biệt về hồ sơ tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân dùng sildenafil so với điều trị bằng giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, khi dùng đồng thời sildenafil (100 mg) với amlodipin ở bệnh nhân tăng huyết áp, huyết áp tâm thu nằm ngửa giảm thêm 8 mmHg. Mức giảm huyết áp tâm trương khi nằm ngửa tương ứng là 7 mmHg. Mức giảm huyết áp bổ sung này có mức độ tương tự như khi dùng sildenafil đơn độc cho những người tình nguyện khỏe mạnh.

Sildenafil (100 mg) không ảnh hưởng tới dược động học của các tác nhân ức chế protease của HIV như ritonavir và saquinavir (cả hai thuốc này đều là cơ chất của CYP3A4).

Sildenafil ở trạng thái ổn định (80 mg, 3 lần/ngày) làm tăng 49,8% AUC của bosentan và tăng 42% C_{max} của bosentan (125 mg, 2 lần/ngày).

Việc bổ sung một liều sildenafil vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định ở bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến việc giảm huyết áp nhiều hơn đáng kể so với chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Tương kỵ thuốc

Do không có nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của sildenafil dựa trên 9.570 bệnh nhân trong 74 nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil là nhức đầu, đỏ bừng, khó tiêu, nghẹt mũi, chóng mặt, buồn nôn, nóng bừng, rối loạn thị giác, tim tái và nhìn mờ.

Các tác dụng không mong muốn do giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường đã được thu thập trong khoảng thời gian ước tính >10 năm. Bởi vì không phải tất cả các tác dụng không mong muốn đều được báo cáo và được đưa vào cơ sở dữ liệu an toàn, tần suất của những phản ứng này không thể được xác định một cách đáng tin cậy.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Trong bảng dưới đây, tất cả các tác dụng không mong muốn quan trọng về mặt y tế xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ cao hơn giả dược được liệt kê theo loại cơ quan và tần suất: rất thường gặp (≥1/10), thường gặp (≥1/100 đến <1/10, ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng Tác dụng không mong muốn của Thuốc

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp ≥1/10	Thường gặp ≥1/100 và <1/10	Ít gặp ≥1/1.000 và <1/100	Hiếm gặp ≥1/10.000 và <1/1.1000
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng			Viêm mũi	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ Giảm cảm giác	Tai biến mạch máu não, Thiếu máu tạm thời, Động kinh*, Động kinh tái phát*, Ngất
Rối loạn mắt		Biến dạng màu trực quan**, Rối loạn thị giác, Tầm nhìn bị mờ	Rối loạn chảy nước mắt***, Đau mắt, Sợ ánh sáng, Hoa mắt, Xung huyết mắt, Chói mắt, Viêm kết mạc	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION),* Tắc mạch võng mạc,* Xuất huyết võng mạc, Bệnh võng mạc xơ cứng động mạch, Rối loạn võng mạc, Bệnh tăng nhãn áp, Khiếm khuyết trường thị giác, Chứng nhìn đôi, Thị lực giảm, Cận thị, Bệnh đục dịch kính, Thị lực suy nhược, Rối loạn mống mắt, Tật giãn đồng tử, Nhìn thấy quầng sáng, Phù mắt, Sưng mắt, Rối loạn mắt, Xung huyết kết mạc, Kích ứng mắt, Cảm giác bất thường trong mắt, Phù mí mắt, Đổi màu củng mạc
Rối loạn tai và trong tai			Chóng mặt, Ù tai	Điếc
Rối loạn tim			Nhịp tim nhanh, Đánh trống ngực	Đột tử do tim,* Nhồi máu cơ tim,

https://trungtamthuoc.com/

				Rối loạn nhịp thất,* Rung tâm nhĩ, Đau thắt ngực không ổn định
Rối loạn mạch máu		Đỏ bừng mắt, Nóng bừng	Tăng huyết áp, Hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Chảy máu cam, Tắc xoang	Co thắt họng, Phù mũi, Khô mũi,
Rối loạn hệ tiêu hóa		Buồn nôn, Khó tiêu	Chứng trào ngược dạ dày thực quản, Nôn mửa, Đau bụng trên, Khô miệng	Giảm xúc giác miệng
Rối loạn da và mô dưới da			Phát ban	Hội chứng Stevens-Johnson (SJS),* Hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)*
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Đau cơ, Đau chi	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh dục và vú Cương dương không mong				Xuất huyết dương vật, Chứng cương dương vật,* Xuất tinh ra máu, Tăng cương dương
Các rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc			Đau ngực, Mệt mỏi, Cảm giác nóng	Dễ kích thích
Kết quả kiểm tra/xét nghiệm		Tăng nhịp tim		

*ADR được xác định sau khi lưu hành thuốc
** Biến dạng màu trực quan: chứng mù lục, loạn sắc thị, chứng nhìn xanh, chứng thấy sắc đỏ, chứng thấy sắc vàng.
***Rối loạn chảy nước mắt: khô mắt, rối loạn nước mắt và tăng chảy nước mắt.

Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình điều trị

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Nghiên cứu trên những người tình nguyện dùng liều đơn 800 mg sildenafil cho thấy các tác dụng không mong muốn ở liều này tương tự như ở liều thấp, nhưng tần xuất gặp và mức độ thì tăng lên.

Trong trường hợp quá liều, yêu cầu phải có các biện pháp hỗ trợ phù hợp.

Thẩm phân thận không làm tăng độ thanh thải vì sildenafil gắn mạnh với protein huyết tương và không bị thải trừ qua nước tiểu.

https://trungtamthuoc.com/

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tiết niệu, Thuốc dùng trong rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE03

Cơ chế tác dụng:

Sildenafil là một liệu pháp uống điều trị rối loạn cương dương. Trong môi trường tự nhiên, tức là với kích thích tình dục, nó phục hồi chức năng cương dương bị suy giảm bằng cách tăng lưu lượng máu đến dương vật.

Cơ chế sinh lý cương dương vật kéo theo sự giải phóng nitric oxid (NO) ở thể hang trong suốt quá trình kích thích tình dục. Sau đó NO hoạt hoá men guanylat cyclase, men này làm tăng nồng độ của cGMP từ đó làm giãn cơ trơn mạch máu của thể hang và cho phép dòng máu chảy vào.

Sildenafil là một chất ức chế mạnh và chọn lọc enzym phosphodiesterase đặc hiệu cGMP tuýp 5 (PDE5) trong thể hang, trong đó PDE5 chịu trách nhiệm phân hủy cGMP. Sildenafil có một vị trí tác dụng ngoại vi đối với sự cương cứng. Sildenafil không có tác dụng giãn trực tiếp trên thể hang phân lập của người, nhưng nó làm tăng tác dụng giãn của NO trên mô này. Khi con đường NO/cGMP được kích hoạt, như xảy ra khi kích thích tình dục, sự ức chế PDE5 của sildenafil dẫn đến tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Do đó, kích thích tình dục là cần thiết để sildenafil tạo ra các tác dụng dược lý có lợi như mong đợi.

Tác dụng dược lực

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sildenafil ức chế chọn lọc PDE5, chất tham gia vào quá trình cương cứng. Tác dụng của sildenafil chọn lọc trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterase đã được biết khác (gấp 10 lần đối với PDE6, chất có liên quan đến con đường dẫn truyền ánh sáng ở võng mạc, > 80 lần đối với PDE1, > 700 lần đối với PDE2, PDE3, PDE4 và PDE7-PDE11). Tác dụng chọn lọc trên PDE5 mạnh gấp 4.000 lần so với PDE3, đồng dạng phosphodiesterase đặc hiệu cAMP liên quan tới sự co bóp của tim.

Các nghiên cứu lâm sàng

Hai nghiên cứu lâm sàng được thiết kế đặc biệt để đánh giá khoảng thời gian sau khi dùng thuốc, trong đó sildenafil có thể tạo ra sự cương cứng để đáp ứng với kích thích tình dục. Trong một nghiên cứu đo thể tích dương vật (RigiScan) trên những bệnh nhân nhịn ăn, thời gian bắt đầu trung bình đối với những người đạt được độ cương cứng ở mức 60% (đủ để quan hệ tình dục) là 25 phút (trong khoảng 12-37 phút) khi sử dụng sildenafil. Trong một nghiên cứu RigiScan riêng biệt, sildenafil vẫn có thể tạo ra sự cương cứng để đáp ứng với kích thích tình dục 4-5 giờ sau khi dùng liều.

Sildenafil gây giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua mà trong phần lớn các trường hợp không chuyển thành tác dụng lâm sàng. Mức giảm huyết áp tâm thu ở tư thế nằm ngửa tối đa trung bình sau khi uống sildenafil 100 mg là 8,4 mmHg. Sự thay đổi tương ứng của huyết áp tâm trương khi nằm ngửa là 5,5 mmHg. Sự giảm huyết áp này phù hợp với tác dụng giãn mạch của sildenafil, có thể là do nồng độ cGMP trong cơ trơn mạch máu tăng lên. Liều đơn uống sildenafil lên tới 100 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh không gây ra tác dụng có ý nghĩa lâm sàng nào trên ECG.

Nghiên cứu về huyết động trên 14 bệnh nhân bị bệnh động mạch vành nặng (hẹp > 70% ít nhất là 1 động mạch vành) được dùng liều đơn 100 mg sildenafil thấy rằng huyết áp tâm thu và tâm trương khi nghỉ ngơi giảm đi 7% và 6% so với huyết áp trước khi dùng thuốc. Huyết áp tâm thu động mạch phổi trung bình giảm đi 9%. Sildenafil không tác động tới cung lượng tim và không ảnh hưởng dòng chảy qua các động mạch vành bị hẹp, và tạo ra sự cải thiện (khoảng 13%) trong việc đảo ngược dòng chảy mạch vành được kích thích bằng adenosine (trong cả các động mạch bị hẹp và các động mạch liên quan).

https://trungtamthuoc.com/

Thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược trên 144 bệnh nhân rối loạn cương dương và đau thắt ngực ổn định. Những bệnh nhân này dùng thuốc chống đau thắt ngực thường xuyên (ngoại trừ nitrat). Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa sildenafil và giả dược về thời gian hạn chế chứng đau thắt ngực.

Sự khác nhau trong việc phân biệt màu nhẹ và thoáng qua (xanh da trời/xanh lá cây) được phát hiện thấy ở một vài trường hợp dùng test Farnsworth - Munsell 100 hue sau 60 phút khi dùng liều 100 mg, còn sau 120 phút không có một ảnh hưởng nào được chứng minh. Cơ chế chính của sự thay đổi phân biệt màu có liên quan tới việc ức chế PDE6. Loại men này có nhiều ở võng mạc. Các nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng sildenafil ức chế PDE6 kém hơn 10 lần so với PDE5. Sildenafil không có ảnh hưởng nào trên tính linh hoạt của thị lực, sự nhạy cảm cản quang, điện võng mạc đồ, áp lực trong mắt hoặc đo đồng tử. Trong một nghiên cứu ngang có đối chứng ở những bệnh nhân thoái hoá điểm vàng có liên quan tới tuổi (n= 9) thì sildenafil (liều đơn, 100 mg) được dung nạp tốt và không có một ảnh hưởng nào có ý nghĩa trên lâm sàng lên các test thị lực (tính linh hoạt của thị lực, lưới Amsler, phân biệt màu, tín hiệu đèn giao thông, thị trường kế Humphrey).

Không có ảnh hưởng đến khả năng vận động hoặc hình thái tinh trùng sau khi uống liều duy nhất 100 mg sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Thông tin thêm về các thử nghiệm lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sildenafil được dùng cho hơn 8000 bệnh nhân ở độ tuổi 19-87. Các nhóm bệnh nhân sau đây được đại diện: người già (19,9%), bệnh nhân tăng huyết áp (30,9%), đái tháo đường (20,3%), bệnh tim thiếu máu cục bộ (5,8%), tăng lipid máu (19,8%), chấn thương tủy sống (0,6%), trầm cảm (5,2%), cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo (3,7%), cắt bỏ tuyến tiền liệt tận gốc (3,3%). Các nhóm sau đây không được đại diện rõ ràng hoặc bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng: bệnh nhân phẫu thuật vùng chậu, bệnh nhân sau xạ trị, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng và bệnh nhân mắc một số bệnh tim mạch.

Trong các nghiên cứu dùng liều cố định, tỉ lệ cải thiện khả năng cương là 62% (với liều sildenafil 25 mg), 74% (với liều sildenafil 50 mg), và 82% (với liều sildenafil 100 mg) so sánh với kết quả 25% ở nhóm dùng giả dược. Ngoài sự cải thiện khả năng cương thì sildenafil còn cải thiện sự khoái cảm, sự thoả mãn khi giao hợp và sự hài lòng chung.

Trong tất cả các thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân báo cáo sự cải thiện khi sử dụng sildenafil như sau: rối loạn cương dương do tâm lý (84%), rối loạn cương dương hỗn hợp (77%), rối loạn cương dương tự nhiên (68%), người già (67%), đái tháo đường (59). %), bệnh tim thiếu máu cục bộ (69%), tăng huyết áp (68%), TURP (61%), cắt bỏ triệt để tuyến tiền liệt (43%), chấn thương tủy sống (83%), trầm cảm (75%). Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil được duy trì trong các nghiên cứu dài hạn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sildenafil được hấp thu nhanh sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối trung bình khoảng 41% (dao động từ 25-63%)

Trên *in vitro,* nồng độ 3,5 nM sildenafil ức chế men PDE5 của người khoảng 50%. Trên người, nồng độ sildenafil tự do tối đa trung bình sau khi dùng một liều đơn 100 mg là xấp xỉ 18 ng/mL hoặc 38 nM.

Các nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương từ 30-120 phút (trung bình 60 phút) được quan sát khi uống thuốc lúc đói.

Thức ăn có hàm lượng mỡ cao làm giảm khả năng hấp thu của sildenafil, với thời gian giảm trung bình T_{max} là 60 phút, và C_{max} giảm trung bình 29%.

https://trungtamthuoc.com/

Phân bố

Thể tích phân bố thuốc trung bình ở trạng thái ổn định của sildenafil (Vd) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô. Sau khi uống một liều duy nhất 100 mg, tổng nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương của sildenafil là khoảng 440 ng/mL (CV 40%).

Sildenafil và chất chuyển hoá ở vòng tuần hoàn lớn của nó là N-desmethyl gắn tới 96% vào protein huyết tương, điều này dẫn đến nồng độ sildenafil tự do tối đa trung bình trong huyết tương là 18 ng/mL (38 nM). Việc gắn vào protein huyết tương không phụ thuộc vào tổng nồng độ thuốc.

Nồng độ của sildenafil trong tinh dịch của những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống thuốc 90 phút là nhỏ hơn 0,0002% liều sử dụng (trung bình 188 ng).

Chuyển hoá

Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các men CYP3A4 (đường chính) và CYP2C9 (đường phụ) có ở gan.

Các chất chuyển hoá ở vòng chuyển hoá chính của sildenafil tạo ra từ quá trình N-desmethyl hoá, và sau đó các chất chuyển hóa này lại được chuyển hóa tiếp.

Các chất chuyển hoá này có hoạt tính chọn lọc đối với PDF tương tự như sildenafil và trên *in vitro* tính chọn lọc đối với PDE5 xấp xỉ 50% của chất mẹ.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa xấp xỉ là 40% nồng độ sildenafil.

Chất chuyển hóa N- desmethyl lại được chuyển hóa tiếp tục, có thời gian bán hủy là 4 giờ.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn bộ của sildenafil là 41 L/h với nửa thời gian pha cuối là 3-5 giờ.

Sau khi dùng đường uống hay tiêm tĩnh mạch, sildenafil được thải trừ chủ yếu qua phân dưới dạng chất chuyển hóa (khoảng 80% liều uống) và một phần nhỏ qua nước tiểu (khoảng 13% liều uống).

Dược động học ở các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người già

Trên những người già khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên), độ thanh thải của sildenafil giảm đi, kết quả là nồng độ sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl trong huyết tương cao hơn khoảng 90% so với nồng độ những chất này ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh (từ 18-45 tuổi). Do sự gắn kết sildenafil vào protein huyết tương phụ thuộc vào tuổi, nồng độ tự do của sildenafil trong huyết tương tăng tương ứng khoảng 40%.

Người suy thận

Trên những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin = 50-80 mL/phút) hay trung bình (độ thanh thải creatinin = 30-49 mL/phút), khi dùng một liều đơn sildenafil (50 mg), không thấy có bất cứ sự thay đổi nào về dược động học.

Trên những người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, đã làm tăng xấp xỉ gấp đôi diện tích dưới đường cong AUC (100%) và C_{max} (88%) so với người ở cùng độ tuổi nhưng không bị suy thận (xem mục **Liều dùng và cách dùng).**

Thêm vào đó, các giá trị C_{max} và AUC của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng có ý nghĩa 200% và 79% lần lượt ở các đối tượng suy thận nặng so với ở các đối tượng chức năng thận bình thường.

https://trungtamthuoc.com/

Người suy gan

Trên những người xơ gan (Child-Pugh A, Child-Pugh B), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, kết quả làm tăng diện tích dưới đường cong AUC (85%) và Cmax (47%) so với người không bị suy gan ở cùng độ tuổi (xem mục Liều dùng và cách dùng). Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C) chưa được nghiên cứu.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ × 4 viên nén bao phim.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì thương phẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad. No: 299 81100 DÜZCE / TURKEY (Thổ Nhĩ Kỳ).