

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SUPERGRA 100

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Sildenafil 100 mg (dưới dạng Sildenafil citrate)

Thành phần tá dược: Anhydrous dibasic calcium phosphate, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose 112, Opadry QX White, Indigo carmine.

(Thành phần Opadry QX White gồm: Macrogol (PEG) polyvinyl alcohol copolymer, talc, titanium dioxide, glyceryl monno and dicaprylocaprate, polyvinyl alcohol).

2. DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình thoi, màu xanh, hai mặt khum, trơn.

3. CHỈ ĐỊNH

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

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Trong trường hợp liều cần dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Liều dùng:

Người lớn

Uống với một liều 50 mg, khoảng 1 giờ trước khi giao hợp.

Có thể tăng hoặc giảm liều tùy theo đáp ứng.

Liều tối đa được khuyến cáo là 100 mg, trong vòng 24 giờ chỉ được uống 1 lần duy nhất.

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).

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.

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác



Dựa vào mức độ tương tác ở những bệnh nhân đang dùng sildenafil đồng thời với ritonavir (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc) thì không nên vượt quá một liều đơn tối đa là 25 mg sildenafil trong vòng 48 giờ.

Những bệnh nhân đang dùng các thuốc có tác dụng ức chế CYP3A4 (ví dụ erythromycin, saquinavir, ketoconazol, itraconazol) thì liều khởi đầu nên dùng là 25 mg (xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc).

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 hủy α giao cảm 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.

Trẻ em: Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với sildenafil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Do cơ chế tác động đã biết của sildenafil lên con đường nitric oxide/ cyclic guanosine monophosphate (cGMP), sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Vì vậy, dùng đồng thời với các chất cung cấp nitric oxide (chẳng hạn như amyl nitrit) hoặc với nitrat dưới bất kỳ hình thức nào đều bị chống chỉ định.

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

Các thuốc được sử dụng trong điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, không nên sử dụng cho nam không có hoạt động 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 một bên mắt do bệnh lý thần kinh thị giác không do thiếu máu thiếu máu cục bộ vùng động mạch (NAION), bất kể có liên quan hay không với việc tiếp xúc với chất ức chế PDE5 trước đó.

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



6. 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 các nguyên nhân tiềm ẩn trước khi cân nhắc điều trị bằng thuốc.

Nguy cơ tim mạch

Trước khi điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ cần đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có thể có một số nguy cơ tim mạch liên quan đến hoạt động tình dục. Sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua. Trước khi kê đơn sildenafil, bác sĩ phải chú ý đến những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý mà có thể bị ảnh hưởng bởi tác dụng giãn mạch này và đặc biệt khi có thêm hoạt động tình dục. Những bệnh nhân nhạy cảm với thuốc giãn mạch bao gồm những người bị tắc nghẽn dòng chảy thất trái (ví dụ: hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn) hoặc hội chứng teo hệ thống đa cơ quan hiểm gặp, đặc trưng bởi suy giảm nghiêm trọng khả năng kiểm soát huyết áp tự chủ.

Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat.

Báo cáo sau khi lưu hành thuốc ra thị trường đã ghi nhận các biến cố tim mạch nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột tử liên quan đến bệnh tim, loạn nhịp thất, xuất huyết não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, tăng huyết áp và hạ huyết áp khi sử dụng sildenafil. 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 được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi quan hệ tình dục, và một số ít được báo cáo xảy ra ngay sau khi dùng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Không thể xác định được liệu các biến cố này có liên quan trực tiếp tới các yếu tố này hay các yếu tố khác hay không.

Hội chứng Priapism (Cương cứng kéo dài)

Thuốc điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, cần thận trọng khi kê đơn cho những bệnh nhân có biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gập góc, bệnh xơ hóa thể hang, hay bệnh Peyronie), hoặc ở những bệnh nhân có bệnh lý dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu).

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

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế PDE5 khác hoặc các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác.

Tính an toàn và hiệu quả của việc dùng kết hợp sildenafil với các chất ức chế PDE5 khác, các thuốc điều trị tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial-PAH) có chứa sildenafil (REVATIO) hoặc các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác không được nghiên cứu, vì vậy không nên kết hợp điều trị các với thuốc này.

Tác động đến thị lực

Đã có những báo cáo tự phát về những bất thường về thị giác sau khi sử dụng sildenafil và các thuốc ức chế phosphodiesterase nhóm 5 (PDE5). Các trường hợp bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch, được báo cáo hiếm gặp trong quá trình lưu hành khi sử dụng sildenafil với các thuốc ức chế PDE5 khác.



Trong trường hợp mất thị lực đột ngột, cần khuyên bệnh nhân ngừng dùng sildenafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay.

Sử dụng đồng thời ritonavir

Không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir.

Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn alpha

Cần thận trọng khi dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha vì việc dùng đồng thời có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số ít bệnh nhân nhạy cảm. Điều này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng 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 điều trị bằng sildenafil. Nên cân nhắc bắt đầu điều trị với liều 25 mg. Thêm vào đó, bác sĩ nên tư vấn nên tư vấn cho bệnh nhân những việc cần làm trong trường hợp có các triệu chứng hạ huyết áp tư thế.

Tác động lên chảy máu

Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil có khả năng ảnh hưởng tới khả năng chống ngưng kết tiểu cầu của natri nitroprussid (chất cho nitric oxid). Không có dữ liệu về tính an toàn của sildenafil ở những bệnh nhân rối loạn đông máu hoặc loét tiêu hóa cấp tính. Do đó, chỉ nên dùng sildenafil cho những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích-rủi ro.

Phụ nữ

Không sử dụng sildenafil cho phụ nữ.

Tá dược

Natri: Mỗi viên thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), về cơ bản là “không chứa natri.

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

Không chỉ định sử dụng sildenafil cho phụ nữ.

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát nào được tiến hành trên phụ nữ có thai và cho con bú.

Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột và thỏ, không có tác dụng phụ có liên quan được tìm thấy sau khi dùng sildenafil qua đường uống.

Không có tác dụng nào lên khả năng di chuyển hoặc hình thái của tinh trùng được quan sát thấy sau khi uống một lần 100 mg sildenafil cho những người tình nguyện khỏe mạnh.

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

Chưa có nghiên cứu cụ thể nào về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được tiến hành.

Hiện tượng chóng mặt và thay đổi thị lực đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với sildenafil, do vậy bệnh nhân cần biết rõ họ phản ứng như nào với thuốc trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác:

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

Phân tích dữ liệu dược động học dân số từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy độ thanh thải sildenafil giảm khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, erythromycin, cimetidine). Mặc dù tỷ lệ phản ứng bất lợi không tăng ở những bệnh nhân này, nhưng khi dùng đồng thời sildenafil và thuốc ức chế CYP3A4 nên cân nhắc liều ban đầu là 25 mg.

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 1.000 % (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 không có ảnh hưởng tới dược động học của ritonavir. Dựa trên các kết quả dược động học này, không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir (xem mục Liều dùng, cách dùng) và trong mọi trường hợp liều tối đa sildenafil không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir, một chất ức chế CYP3A4, ở trạng thái ổn định (1200 mg, dùng 3 lần/ngày) dẫn đến tăng 140% C_{max} của sildenafil và tăng 210% AUC của sildenafil. Sildenafil không làm ảnh hưởng đến dược động học của saquinavir. Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazole và itraconazole sẽ có tác dụng lớn hơn.

Người ta quan sát thấy tăng 182% với mức độ phơi nhiễm toàn thân (AUC) của sildenafil đã được quan sát khi dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với erythromycin (một chất ức chế CYP3A4 mức độ trung bình) ở trạng thái ổn định (500 mg, dùng 2 lần/ngày trong 5 ngày). Ở các tình nguyện viên nam khỏe mạnh, azithromycin (500 mg, dùng 1 lần/ngày trong 3 ngày) không gây ảnh hưởng đến AUC, C_{max} , T_{max} , hằng số thải trừ hay thời gian bán thải của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính lưu thông chính của nó. Ở những người tình nguyện viên khỏe mạnh, việc dùng đồng thời sildenafil (50 mg) và cimetidine (800 mg), một chất ức chế cytochrome P450 và một chất ức chế CYP3A4 không đặc hiệu, dẫn đến nồng độ sildenafil trong huyết tương tăng 56%.

Nước bưởi chùm là chất ức chế chuyển hóa CYP3A4 trên thành ruột và có thể làm tăng nồng độ sildenafil trong huyết tương.

Liều đơn của thuốc kháng acid (magnesium hydroxide, aluminium hydroxide) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể chưa được tiến hành đối với tất cả các sản phẩm thuốc, nhưng dữ liệu dược động học trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamide, warfarin, phenytoin), ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm loại vòng 3), thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc lợi tiểu quai và tiết kiệm kali, các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), các thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các chất cảm ứng chuyển hóa CYP450 (rifampicin, barbiturat) đều không làm ảnh hưởng đến dược động học của sildenafil. Trong các



nguyên cứu ở những tình nguyện nam khỏe mạnh, việc dùng đồng thời chất đối kháng endothelin, bosentan (một chất cảm ứng trung bình CYP3A4, CYP2C9 và có thể là CYP2C19) ở trạng thái ổn định (125 mg, 2 lần/ngày) với sildenafil ở trạng thái ổn định (80mg, 3 lần/ngày) dẫn đến việc giảm AUC và C_{max} của sildenafil tương ứng là 62,6% và 55,4%. Việc dùng đồng thời với chất cảm ứng mạnh CYP3A4, như rifampicin, được cho là sẽ làm giảm nồng độ sildenafil trong huyết tương nhiều hơn.

Nicorandil là sự kết hợp giữa chất hoạt hóa kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat có khả năng dẫn đến 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 cytochrome P450 phân nhóm 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Do sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ $1 \mu M$, 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 của sildenafil và các chất ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophylline hoặc dipyridamole.

Các nghiên cứu in vivo

Do cơ chế tác dụng đã biết của sildenafil trên con đường nitric oxide/cGMP, sildenafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat; do đó, việc dùng đồng thời với các chất cung cấp nitric oxide hoặc với nitrat dưới bất kỳ hình thức nào đều bị chống chỉ định.

Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân cộng thêm chất ức chế PDE5 được kết hợp với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các chất ức chế PDE5. Chống chỉ định dùng đồng thời riociguat với các chất ức chế PDE5, kể cả sildenafil.

Việc sử dụng đồng thời sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha giao cảm có thể dẫn tới hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân nhạy cảm. Điều này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Trong ba nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc-thuốc, thuốc chẹn alpha giao cảm doxazosin (4 mg và 8 mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg, hoặc 100 mg) được chỉ định đồng thời cho những bệnh nhân tăng sản lành tính tuyến tiền liệt (BPH) 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 báo cáo về những bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế triệu chứng. Các báo cáo này bao gồm chóng mặt, 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 hóa bởi CYP2C9).

Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do acetyl salicylic acid (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 80 mg/dL.



So với giả dược, không có sự khác biệt về sự an toàn của những bệnh nhân dùng sildenafil kết hợp với bất kỳ nhóm thuốc chống tăng huyết áp như: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển ACE, thuốc ức chế angiotensin II, thuốc giãn mạch, thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương, thuốc đối kháng adrenergic, thuốc chẹn kênh canxi và thuốc chẹn alpha. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể cho thấy không có tương tác có ý nghĩa nào giữa sildenafil (100 mg) và amlodipin ở bệnh nhân tăng huyết áp (ở tư thế nằm ngửa chỉ làm hạ thêm huyết áp 8 mmHg đối với huyết áp tâm thu và 7 mmHg đối với huyết áp tâm trương). Những mức giảm huyết áp bổ sung này tương đương với mức giảm đã được ghi nhận khi sildenafil được dùng đơn độc trên các đối tượng tình nguyện viên khỏe mạnh.

Sildenafil (100 mg) không ảnh hưởng tới 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).

Ở những tình nguyện viên nam khỏe mạnh, 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).

Sử dụng bổ sung một liều sildenafil đơn lẻ vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến sự giảm huyết áp đáng kể hơn so với khi chỉ dùng sacubitril/valsartan đơn độc. Do đó, cần thận trọng khi khởi trị sildenafil ở những bệnh nhân đang sử dụng sacubitril/valsartan.

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Hồ sơ an toàn của sildenafil dựa trên 9.570 bệnh nhân từ 74 nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược. Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất trong nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân dùng sildenafil là nhức đầu, đỏ bừng, khó tiêu, nghẹt mũi, chóng mặt, buồn nôn, nóng bừng, rối loạn thị giác, tím tái và mắt mờ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong giai đoạn theo dõi sau khi được lưu hành trên thị trường ước tính kéo dài hơn 10 năm. Tần suất xuất hiện của các phản ứng này không thể được xác định một cách đáng tin cậy, do không phải tất cả các phản ứng có hại đều được báo cáo cho cơ sở sản xuất và phân phối thuốc và được đưa vào cơ sở dữ liệu an toàn.

Trong bảng dưới đây, tất cả các phản ứng có hại quan trọng về mặt lâm sàng xuất hiện trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ mắc cao hơn so với giả dược, được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất (rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng có hại phải được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Các phản ứng có hại quan trọng về mặt lâm sàng được ghi nhận với tần suất cao hơn so với giả dược trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và các phản ứng có hại quan trọng về mặt lâm sàng được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành trên thị trường.

Phân loại hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1000$)
----------------------	--------------------------------	---	--	--



Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng			Viêm mũi	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Cảm giác chóng mặt	Buồn ngủ, giảm cảm giác	Tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua, động kinh*, động kinh tái phát*, ngất
Rối loạn mắt		Suy giảm thị lực màu**, rối loạn thị giác, nhìn mờ	Rối loạn tiết nước mắt***, đau mắt, sợ ánh sáng, ảo thị ánh sáng, sung huyết mắt, chói mắt, viêm kết mạc	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (naion)*, tắc mạch võng mạc*, xuất huyết võng mạc, bệnh võng mạc do sơ vỡ động mạch, rối loạn võng mạc, tăng nhãn áp, khiếm khuyết thị trường, song thị, giảm thị lực, cận thị, mờ mắt, đục dịch kính, bất thường mỏng mắt, giãn đồng tử, nhìn thấy quầng sáng, phù mắt / sung mắt, rối loạn mắt, xung huyết kết mạc, kích ứng mắt, cảm giác bất thường ở mắt, phù mi mắt, đổi màu củng mạc.
Rối loạn tai và mê đạo			Chóng mặt, ù tai	Điếc
Rối loạn tim			Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Đột tử do tim*, nhồi máu cơ tim, loạn nhịp thất*, rung nhĩ, đau thắt ngực không ổn định
Rối loạn mạch máu		Đỏ mặt, bốc hỏa	Tăng huyết áp, hạ huyết áp	

*Chỉ có báo cáo trong khảo sát sau khi thuốc lưu hành

***Rối loạn tiết nước mắt: Khô mắt, rối loạn tuyến lệ, tăng tiết nước mắt

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Trong các nghiên cứu ở những người tình nguyện dùng liều đơn lên tới 800 mg, các phản ứng bất lợi cũng giống như ở liều thấp hơn, nhưng tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của chúng tăng lên. Liều 200 mg không mang lại hiệu quả cao hơn nhưng tỷ lệ tác dụng phụ (đau đầu, đỏ bừng mặt, chóng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, rối loạn thị giác) lại tăng lên.



Xử trí: Trong trường hợp quá liều, tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời. 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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: tiết niệu; thuốc dùng điều trị rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE03

Sildenafil là một thuốc ức chế chọn lọc phosphodiesterase typ 5 (PDE5) được dùng để điều trị loạn chức năng cương dương vật và tăng huyết áp động mạch phổi. PDE5 được thấy trong cơ trơn mạch phổi, cơ trơn mạch máu và nội tạng, thể hang và tiểu cầu. PDE5 có tác dụng thoái biến guanosin monophosphat vòng (cGMP). Bình thường, oxide nitric hoạt hóa enzym guanylate cyclase, enzym này làm tăng nồng độ cGMP; cGMP gây giãn cơ trơn. Sildenafil ức chế PDE5 làm tăng nồng độ cGMP ở tế bào.

Nồng độ cGMP tăng lên làm tăng sự giãn cơ trơn mạch máu, đặc biệt trong phổi, ở đó PDE5 có ở nồng độ cao. Ở bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, sildenafil gây giãn hệ mạch ở phổi và gây giãn với mức độ ít hơn hệ mạch ở đại tuần hoàn. Trên lâm sàng, thuốc làm giảm áp suất động mạch phổi và làm tăng khả năng gắng sức của các bệnh nhân này.

Ở bệnh nhân có loạn chức năng cương dương vật, sildenafil không trực tiếp gây cương dương vật, nhưng tác động đến đáp ứng với kích thích tình dục. Bình thường oxide nitric được giải phóng trong thể hang khi có sự kích thích tình dục. Khi đó, oxide nitric hoạt hóa enzym guanylate cyclase, chất này làm tăng mức cGMP, cGMP gây giãn cơ trơn và để cho máu chảy vào thể hang gây cương. Sildenafil làm tăng tác dụng của oxide nitric do ức chế PDE5 và làm tăng mức cGMP trong thể hang. Với các liều được khuyến cáo, sildenafil không có tác dụng trên sự cương khi không có kích thích tình dục.

Các nghiên cứu lâm sàng

Tim

Không có sự thay đổi liên quan lâm sàng trên điện tâm đồ (ECGs) của những người nam giới tình nguyện bình thường khi dùng các liều đơn sildenafil lên tới 100 mg đường uống.

Sau khi dùng liều 100 mg, huyết áp tâm thu giảm tối đa trung bình là 8,3 mmHg còn huyết áp tâm trương giảm tối đa trung bình là 5,3 mmHg (đo ở tư thế nằm ngửa).

Những ảnh hưởng lên huyết áp trên những người đang dùng nitrat đồng thời nhiều hơn nhưng cũng chỉ thoáng qua.

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).

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). Họ phải gắng sức làm việc cho tới mức giới hạn của đau thắt ngực xuất hiện. Ở những bệnh nhân dùng liều đơn 100 mg sildenafil thì thời gian kéo coối xay lâu hơn (19,9



giả dược khoảng tin cậy 95 %: 0,9 - 38,9 giây) (có ý nghĩa thống kê) so với những bệnh nhân dùng giả dược. Thời gian gắng sức trung bình (được điều chỉnh với mức cơ bản) cho tới giới hạn đau thất ngực là 423,6 giây ở những người dùng sildenafil và 403,7 giây ở những người dùng giả dược.

Nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược (với liều sildenafil thay đổi, tối đa 100 mg) trên 568 nam giới bị rối loạn cương dương và tăng huyết áp. Những bệnh nhân này luôn luôn phải dùng ít nhất hai loại thuốc chống tăng huyết áp. Kết quả sildenafil cải thiện khả năng cương 71 % ở những người dùng sildenafil so với 18 % ở những người dùng giả dược. Tỷ lệ giao hợp thành công ở những người dùng sildenafil 62 % so với 26 % ở những người dùng giả dược. Tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này cũng tương tự như ở những nhóm bệnh nhân khác, cũng như không thay đổi ở những người dùng 3 hay nhiều hơn các thuốc chống tăng huyết áp.

Thị giác

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 cảm 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 hóa 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 kẻ Humphrey).

Tính hiệu quả

Tính hiệu quả và an toàn của sildenafil được đánh giá trong 21 thử nghiệm lâm sàng mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược trong thời gian tới 6 tháng. Trên 3.000 bệnh nhân rối loạn cương dương (19 - 87 tuổi) ở tất cả các thể (thể do cơ quan, thể do tâm lý, thể hỗn hợp) được cho dùng sildenafil. Hiệu quả của sildenafil được đánh giá bằng các câu hỏi đánh giá chung, nhật ký cương dương, bảng câu hỏi đánh giá chức năng cương quốc tế IIEF (International Index of Erectile Function), và bảng câu hỏi dành cho các đối tác tình dục của các bệnh nhân.

Hiệu quả của sildenafil là khả năng đạt được và duy trì cương cứng đủ để tiến hành giao hợp. Hiệu quả này đã được chứng minh qua tất cả 21 nghiên cứu trên và được duy trì qua các nghiên cứu mở rộng kéo dài (trên 1 năm). 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 thỏa mãn khi giao hợp và sự hài lòng chung.

Qua các thử nghiệm thấy rằng:

Trên các bệnh nhân đái tháo đường, tỉ lệ cải thiện khả năng cương của sildenafil là 59 % so với 16 % ở những người dùng giả dược.



Trên các bệnh nhân cắt tuyến tiền liệt triệt để thì tỉ lệ này là 43 % so với 15 % ở những người dùng giả dược.

Trên các bệnh nhân chấn thương tủy sống thì tỉ lệ này là 83 % so với 12 % ở những người dùng giả dược.

13. 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 enzym 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 %, trái lại mức độ hấp thu không ảnh hưởng đáng kể (diện tích dưới đường cong giảm 11 %).

Phân bố

Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (V_{ss}) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô.

Sildenafil và chất chuyển hóa ở vòng tuần hoàn lớn của nó là N-desmethyl gắn tới 96 % vào protein huyết tương. Việc gắn vào protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ tổng của nó.

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 hóa

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

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

Các chất chuyển hóa này có hoạt tính chọn lọc đối với PDE tương tự như sildenafil và trên *in vitro* tính chọn lọc đối với PDE5 xấp xỉ 50 % của chất ban đầu.

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

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

Thải trừ

Độ thanh thải toàn bộ của sildenafil là 41 L/h với thời gian bán thải 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 $\leq$ 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.

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.

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 $C_{\max}$ (47 %) so với người không bị suy gan ở cùng độ tuổi. Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) chưa được nghiên cứu.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Không tìm thấy bằng chứng nào về khả năng gây ung thư trong một nghiên cứu trên chuột cống kéo dài 24 tháng dùng liều lớn gấp 42 lần (tính theo mg/kg) và gần gấp 5 lần (tính theo mg/m²) so với liều tối đa đã khuyến cáo dùng trên người (Maximum Recommended Human Dose - MRDH) và một nghiên cứu khác trên chuột nhắt kéo dài 18 - 21 tháng với liều lớn gấp 21 lần (tính theo mg/kg) và gấp 2 lần (tính theo mg/m²) so với liều dùng tối đa ở người đã được khuyến cáo (MRDH).

Các test gây đột biến ở vi khuẩn và in vivo đều âm tính.

Không có một ảnh hưởng nào lên tính chuyển động và hình thái của tinh trùng sau khi dùng liều đơn 100 mg sildenafil trên những người tình nguyện khỏe mạnh.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 1 vỉ Alu/PVC x 2 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 1 vỉ Alu/PVC x 4 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 1 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 2 vỉ Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.