https://trungtamthuoc.com/

Rx

WILLMON 100

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:
Mỗi viên nén bao phim chứa:
Thành phần hoạt chất: Sildenafil (dưới dạng sildenafil citrat) 100 mg.
Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, tinh bột ngô, povidon (PVP K-30), natri starch glycolat (type-A), talc tinh khiết, colloidal anhydrous silica, magnesium stearat, hypromellose 15 cps (HPMC E 15), PEG 6000 (macrogol 6000), titanium dioxid, colour indigo carmine lake (Nili).
2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hình kim cương, màu xanh, hai mặt lồi, khắc "100" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.
3. Chỉ định:
Sildenafil dùng để điều trị các tình trạng rối loạn cương dương, là tình trạng không có khả năng đạt được hoặc duy trì cương cứng đủ để thỏa mãn hoạt động tình dục.
Sildenafil chỉ có tác dụng khi có kích thích tình dục kèm theo.
4. Liều dùng - cách dùng
Viên sildenafil được dùng theo đường uống.
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.
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 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 đang phải dùng các thuốc khác
Dựa vào mức độ tương tác ở những bệnh nhân đang dùng sildenafil đồng thời với ritonavir 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.
Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế trong quá trình điều trị, bệnh nhân nên được điều trị ổn

https://trungtamthuoc.com/

định khi dùng các thuốc huỷ α giao cảm trước khi bắt đầu trị liệu với sidenafil. Thêm vào đó, nên cân nhắc dùng các liều sildenafil thấp hơn khi khởi đầu điều trị.

Đối với trẻ em

Không dùng sildenafil cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Đối với người cao tuổi

Không cần phải điều chỉnh liều.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào.

Phù hợp với các tác dụng đã biết của nó đối với con đường nitric oxid/cyclic guanosin monophosphat (cGMP), sildenafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat, và do đó chống chỉ định việc sử dụng đồng thời nó với các oxid nitric (chẳng hạn như amyl nitrit) hoặc nitrat dưới mọi hình thức.

Việc sử dụng đồng thời các chất ức chế PDE5, bao gồm sildenafil, với các chất kích thích guanylat cyclase, chẳng hạn như riociguat bị chống chỉ định vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.

Các chất điều trị rối loạn cương dương, bao gồm cả sildenafil, không nên dùng cho nam giới có hoạt động tình dục không thể dự đoán được (ví dụ bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nghiêm trọng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).

Chống chỉ định ở những bệnh nhân mất thị lực ở một mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), bất kể việc này có liên quan hay không với sự phơi nhiễm 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 này là chống chỉ định: suy gan nặng, hạ huyết áp (huyết áp <90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ gần đây hoặc nhồi máu cơ tim và các rối loạn võng mạc thoái hóa di truyền đã biết như viêm võng mạc sắc tố (một thiểu số những bệnh nhân này bị rối loạn di truyền các phosphodiesterase ở 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 những nguyên nhân tiềm ẩn và xác định hướng điều trị thích hợp.

<u>Yếu tố nguy cơ tim mạch</u>

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 nhẹ và thoáng qua. 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) hay mắc hội chứng teo đa hệ thống (syndrome of multiple system atrophy) là những bệnh nhân có tăng mẫn cảm với các yếu tố giãn mạch, biểu hiện bằng sự suy giảm trầm trọng khả năng khống chế huyết áp tự động là những người cần phải rất cân nhắc khi điều trị.

Sildenafil tăng cường tác dụng hạ huyết áp của nitrat.

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

https://trungtamthuoc.com/

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. 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.

Cương dương không mong muốn

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.

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 phối hợp sildenafil với các chất ức chế PDE5 khác, hoặc các phương pháp điều trị tăng huyết áp động mạch phổi khác (PAH) có chứa sildenafil (REVATIO), hoặc các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu.

Do đó việc sử dụng các kết hợp như vậy không được khuyến khích.

Tác động lên thị lực

Các trường hợp khiếm khuyết thị giác đã được báo cáo một cách tự phát liên quan đến việc uống sildenafil và các chất ức chế PDE5 khác. Các trường hợp bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch, một tình trạng hiếm gặp, đã được được báo cáo một cách tự phát và trong một nghiên cứu quan sát liên quan đến việc uống sildenafil và chất 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 với ritonavir

Không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir.

Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn alpha

Thận trọng khi dùng sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha, vì việc dùng chung 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. Để giảm thiểu khả năng phát triển hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân nên được ổn định huyết động khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị bằng sildenafil. Nên xem xét khởi đầu sildenafil với liều 25 mg. Ngoài ra, bác sĩ nên hướng dẫn bệnh nhân cách xử trí trong trường hợp có các triệu chứng hạ huyết áp tư thế.

Tác động lên sự chảy máu

Các nghiên cứu trên tiểu cầu của người chỉ ra rằng sildenafil làm tăng tác dụng chống kết tập của natri nitroprussid *in vitro*. Không có thông tin an toàn về việc sử dụng sildenafil cho bệnh nhân bị rối loạn chảy máu hoặc vết loét đang hoạt động. Do đó, chỉ nên dùng sildenafil cho những bệnh nhân này sau khi đã đánh giá nguy cơ lợi ích cẩn thận.

Phụ nữ

Không được chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

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

Không dùng sildenafil cho phụ nữ.

https://trungtamthuoc.com/

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 bất lợi cho sự phát triển của phôi và thai nhi.

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và thích hợp trên phụ nữ có thai và cho con bú.

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 thế nào với sildenafil trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác 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 tăng tỷ lệ mắc các tác dụng ngoại ý đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân này, khi sildenafil được dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4, nên xem xét liều khởi đầu ở 25 mg.

Sử dụng đồng thời chất ức chế HIV protease ritonavir, là chất ức chế P450 mạnh, ở trạng thái ổn định (500 mg hai lần mỗi ngày) với sildenafil (100 mg liều duy nhất) làm tăng 300% (4 lần) Cmax và tăng 1.000% (11-lần) AUC trong huyết tương sildenafil. Tại thời điểm 24 giờ, nồng độ sildenafil trong huyết tương vẫn còn xấp xỉ 200 ng/mL, so với khoảng 5 ng/mL khi dùng sildenafil một mình. Điều này phù hợp với ảnh hưởng đã biết của ritonavir lên nhiều loại chất nền P450. Sildenafil không ảnh hưởng đến dược động học của ritonavir. Dựa trên những kết quả dược động học, không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir và trong mọi trường hợp liều tối đa của sildenafil không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

Sử dụng đồng thời chất ức chế protease HIV saquinavir, một chất ức chế CYP3A4, ở trạng thái ổn định (1200 mg ba lần một ngày) với sildenafil (100 mg liều duy nhất) làm tăng 140% Cmax và tăng 210% AUC của sildenafil. Sildenafil không ảnh hưởng đến dược động học của saquinavir. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol sẽ có tác động lớn hơn.

Khi dùng một liều sildenafil 100 mg duy nhất với erythromycin, một chất ức chế CYP3A4 vừa phải, ở trạng thái ổn định (500 mg x 2 lần/ngày, trong 5 ngày), mức độ phơi nhiễm toàn thân với sildenafil (AUC) tăng 182%. Ở người tình nguyện nam giới khỏe mạnh, không có bằng chứng về ảnh hưởng của azithromycin (500 mg mỗi ngày trong 3 ngày) trên AUC, Cmax, tmax, hằng số tốc độ thải trừ, hoặc thời gian bán hủy tiếp theo của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính của nó. Cimetidin (800 mg), chất ức chế cytochrom P450 và chất ức chế CYP3A4 không đặc hiệu,

https://trungtamthuoc.com/

gây ra sự gia tăng 56% nồng độ sildenafil trong huyết tương khi dùng đồng thời với sildenafil (50 mg) cho những người tình nguyện khỏe mạnh.

Nước bưởi là một chất ức chế yếu chuyển hóa thành ruột CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ sildenafil huyết tương một cách khiêm tốn.

Những liều đơn các thuốc kháng acid (magiê hydroxid, nhôm hydroxid) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể không được thực hiện cho tất cả các sản phẩm thuốc, nhưng phân tích dược động học dân số không cho thấy tác dụng của việc điều trị đồng thời trên dược động học của sildenafil khi dùng chung với chất ức chế CYP2C9 (chẳng hạn như tolbutamid, warfarin, phenytoin), chất ức chế CYP2D6 (chẳng hạn như chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng), thiazid và thuốc lợi tiểu liên quan, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali và lợi tiểu quai, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng beta-adrenoreceptor hoặc chất cảm ứng chuyển hóa CYP450 (chẳng hạn như rifampicin, barbiturat). Trong một nghiên cứu trên những tình nguyện viên nam khỏe mạnh, việc sử dụng đồng thời thuốc đối kháng endothelin, bosentan, (chất cảm ứng của CYP3A4 [trung bình], CYP2C9 và có thể của CYP2C19) ở trạng thái ổn định (125 mg hai lần một ngày) với sildenafil ở trạng thái ổn định (80 mg ba lần một ngày) làm giảm tương ứng 62,6% và 55,4% đối với AUC và Cmax của sildenafil. Do đó, sử dụng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, chẳng hạn như rifampin, được cho là có thể gây 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, nó 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 cytochrom P450 phân nhóm 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 (IC50 > 150 µM).

Do sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ 1 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 của sildenafil và các chất ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophyllin hoặc dipyridamol.

Các nghiên cứu in vivo

Phù hợp với các tác dụng đã biết của nó trên con đường nitric oxid/cGMP, sildenafil đã được chứng minh là có tác dụng tăng cường tác dụng hạ huyết áp, vì vậy chống chỉ định việc sử dụng chung nó với các chất chứa nitric oxid hoặc nitrat dưới bất kỳ hình thức nào.

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

Sử dụng đồng thời sildenafil trên bệnh nhân đang dùng các thuốc chẹn alpha có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân nhạy cảm. Điều này thường 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

https://trungtamthuoc.com/

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 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 aspirin (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).

Tổng hợp các nhóm thuốc điều trị tăng huyết áp sau: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin II, thuốc điều trị tăng huyết áp (thuốc giãn mạch và tác động trung ương), thuốc chẹn thần kinh adrenergic, thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn alpha-adrenoceptor, cho thấy không có sự khác biệt về tác dụng phụ ở bệnh nhân dùng sildenafil so với giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, khi dùng sildenafil (100 mg) và amlodipin ở bệnh nhân tăng huyết áp, có sự làm hạ thêm huyết áp 8 mmHg đối với huyết áp tâm thu và 7 mmHg đối với huyết áp tâm trương. Những tác dụng làm hạ thêm huyết áp có mức độ tương tự như mức giảm được thấy khi sildenafil được sử dụng một mình ở 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% Cmax của bosentan (125 mg, 2 lần/ngày).

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

10. 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 thường được báo cáo nhiều 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, bốc hỏa, rối loạn thị giác, tím tái và mờ mắt.

Các tác dụng không mong muốn từ hoạt động giám sát sau tiếp thị 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 cho chủ sở hữu giấy phép lưu hành sản phẩm và được bao gồm trong cơ sở dữ liệu về tính an toàn, tần số của các phản ứng này không thể dựa vào một cách tin cậy.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Trong bảng dưới đây, tất cả các tác dụng không mong muốn quan trọng đã xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ cao hơn giả dược được liệt kê theo phân loại hệ 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 giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

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 < 1/1.000
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, Cơn thiếu máu não thoáng qua, Co giật, * Co giật tái phát, * Ngất
Rối loạn mắt		Rối loạn màu sắc**, rối loạn thị giác, nhìn mờ	Rối loạn tiết nước mắt***, Đau mắt; Lóa mắt, Sung huyết mắt, Chói mắt, Viêm kết mạc	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION) *, Tắc mạch máu võng mạc *, Xuất huyết võng mạc, Bệnh võng mạc do xơ vữa động mạch, Rối loạn võng mạc, Tăng nhãn áp, Khiếm khuyết trường thị giác, Song thị, Thị lực giảm, Cận thị, Mỏi mắt, Vẩn đục thủy tinh thể, Rối loạn mống mắt, giãn đồng tử, nhìn thấy quầng sáng, Phù mắt, sưng mắt, Rối loạn mắt, Sung huyết kết mạc, Kích ứng mắt, Cảm giác bất thường ở mắt, Phù nề mí mắt, Đổi màu kính áp tròng
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 bừng mắt; nóng bừng	Hạ huyết áp, tăng huyết áp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Chảy máu cam; tắc xoang	Co thắt họng; khô mũi; phù mũi

https://trungtamthuoc.com/

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 thượng 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				Xuất huyết dương vật, Cương dương kéo dài*; Xuất tinh ra máu, Tăng cương dương
Các rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc			Đau ngực, Mệt mỏi, Cảm giác nóng	Kích ứng
Kết quả kiểm tra/xét nghiệm			Tăng nhịp tim	

* Chỉ được báo cáo trong quá trình giám sát sau tiếp thị

** Biến dạng màu sắc: mù màu xanh lá cây, loạn sắc, chứng nhìn xanh, chứng nhìn đỏ và chứng nhìn vàng

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

11. 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 suất 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.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5.

Mã ATC: G04BE03

Sildenafil là muối citrat của sildenafil, dùng đường uống để điều trị rối loạn cương dương. Sildenafil có tác dụng ức chế chọn lọc guanosin monophosphat vòng (cGMP-cyclic guanosine monophosphate) - phosphodiesterase đặc hiệu typ 5 (PDE5).

Cơ chế tác dụng

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

https://trungtamthuoc.com/

cơ trơn mạch máu của thể hang và cho phép dòng máu chảy vào.
Sildenafil không có tác dụng giãn trực tiếp trên thể hang phân lập của người, nhưng nó làm tăng tác dụng của NO bằng cách ức chế PDE5, chất này có tác dụng phân hủy cGMP trong thể hang.
Khi kích thích tình dục tạo ra sự giải phóng NO tại chỗ, thì sự ức chế PDE5 của sildenafil sẽ làm tăng lượng cGMP trong thể hang, kết quả làm giãn cơ trơn và tăng dòng máu tới thể hang.
Ở liều đã khuyến cáo thì sildenafil chỉ có tác dụng khi có kích thích tình dục kèm theo.
Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sildenafil ức chế chọn lọc PDE5.
Tác dụng của sildenafil chọn lọc trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterase đã được biết khác (gấp 10 lần đối với PDE6, > 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, điều này rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp của tim.

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 adenosin (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 cối xay lâu hơn (19,9 giây; 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 thắt 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. Tỉ 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

https://trungtamthuoc.com/

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).

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 3000 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 thoả 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 tuỷ sống thì tỉ lệ này là 83% so với 12% ở những người dùng giả dược.

13. Đặc tính dược động học:

Dược động học của sildenafil tương ứng với liều trong khoảng liều khuyến cáo.

Sildenafil được chuyển hoá chính tại gan (chủ yếu qua cytochrom P450 3A4) và các chất chuyển hoá của nó có hoạt tính giống chất mẹ (sildenafil).

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

https://trungtamthuoc.com/

trung bình Tmax là 60 phút, và Cmax 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 (Vss) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô.

Sildenafil và chất chuyển hoá 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 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 lại được chuyển hóa tiếp.

Các chất chuyển hoá 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 mẹ.

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

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 cao tuổi

Trên những người cao tuổi 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 Cmax (88%) so với người ở cùng độ tuổi nhưng không bị suy thận.

Thêm vào đó, các giá trị Cmax 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 Cmax (47%) so với người không bị

https://trungtamthuoc.com/

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/m^2) 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 x 4 viên.

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

- *Điều kiện bảo quản*: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.
- *Hạn dùng*: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng*: TCCS.

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

XL LABORATORIES PRIVATE LIMITED

E-1223, Phase I Extn. (Ghatal), RIICO Industrial Area, Bhiwadi, Rajasthan, 301019, Ấn Độ