

1/109

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Each film-coated tablet contains:
 Sildenafil Citrate USP eq. to Sildenafil 100mg
 Excipientsq.s.
 Colour : Approved colour used.
Storage : Store below 30°C. Protect from light & moisture.
Dosage : As directed by the physician.
 Keep the medicines out of reach of children.
 Manufactured by :
 Acme Formulation Pvt. Ltd.
 Ropar Road, Nalagarh, Distt. solan, Himachal Pradesh - 174 101 (INDIA)

Mfg. Lic. No. : MNB/05/101
 Batch No. :
 Mfg. Date :
 Exp. Date :

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Each film-coated tablet contains:
 Sildenafil Citrate USP eq. to Sildenafil 100mg



Rx - Thuốc kê đơn Hộp 1 vỉ x 4 viên

ADENAFIL-100 (Viên nén Sildenafil citrat 100 mg)

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa:
 Sildenafil citrat USP tương đương Sildenafil 100mg
 Chi định, liều lượng - cách dùng, chống chỉ định, khuyến cáo, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác:
 Xin xem kỹ tờ hướng dẫn trong hộp.
 Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.
 Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.
 Để xa tầm với trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng.
 Số kê đơn (Bach Ho): Ngày SX (Ngay SX): Hạn dùng (Exp. Date):
 Xin xem trên nhãn bao bì. Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng kế tiếp ghi trên nhãn bao bì.
 Số OTC (VN Reg. No.): VUS-55555555
 Công ty sản xuất: Acme Formulation Pvt. Ltd.
 Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, H.P. 174101, Ấn Độ.
 DNNK:

Sub-label

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Prescription Only Medicine 1x4 Tablets

Each film-coated tablet contains:
 Sildenafil Citrate USP eq. to Sildenafil 100mg
 Excipientsq.s.
 Colour : Approved colour used.
Storage : Store below 30°C.

Protect from light & moisture.
Dosage :
 As directed by the physician.
 Keep the medicines out of reach of children.

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Prescription Only Medicine 1x4 Tablets

ADENAFIL-100
 Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Manufactured by :
 Acme Formulation Pvt. Ltd.
 Ropar Road, Nalagarh, Distt. solan,
 Himachal Pradesh - 174 101 (INDIA)

Mfg. Lic. No. : MNB/05/101
 Batch No. :
 Mfg. Date :
 Exp. Date :

Size : 76x14x65 mm

WAZ

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ADENAFIL-50/ ADENAFIL-100
(Viên nén bao phim sildenafil 50mg/100 mg)



CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim ADENAFIL-50 có chứa:

Thành phần hoạt chất: sildenafil citrat tương đương với sildenafil 50 mg

Thành phần tá dược: dibasic calci phosphat, cellulose vi tinh thể, povidon (PVP K-30), polysorbat 80, tinh bột ngô, croscarmellose natri, silic dioxit keo khan, magnesi stearat, Instacoat-aqua- IC- A-2974 Blue (hỗn hợp HPMC 2910/Hypromellose, Polyethylene Glycol, Talc, Titanium Dioxide, Lake Brilliant Blue, Lake Carmoisine)

Mỗi viên nén bao phim ADENAFIL-100 có chứa:

Thành phần hoạt chất: sildenafil citrat tương đương với sildenafil 100 mg

Thành phần tá dược: dibasic calci phosphat, cellulose vi tinh thể, povidon (PVP K-30), polysorbat 80, tinh bột ngô, croscarmellose natri, silic dioxit keo khan, magnesi stearat, Instacoat-aqua- IC- A-2974 Blue (hỗn hợp HPMC 2910/Hypromellose, Polyethylene Glycol, Talc, Titanium Dioxide, Lake Brilliant Blue, Lake Carmoisine).

DẠNG BÀO CHẾ

Thuốc dùng đường uống.

Viên bao phim màu xanh da trời, hình thoi, hai mặt nhẵn.

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.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sỹ nam khoa.

Cần có hoạt động kích thích tình dục thì sildenafil mới có hiệu quả.

Dùng cho nam giới trưởng thành:

Hầu hết các bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều 50 mg, 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 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 $\geq 30 - 80$ 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

NA2

Những bệnh nhân đang phải dùng thuốc ritonavir thì liều không được vượt quá một liều đơn tối đa là 25 mg sildenafil trong vòng 48 giờ.

Những bệnh nhân đang phải 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 thể đứng trong quá trình điều trị, bệnh nhân nên được điều trị ổn định khi dùng các thuốc huyết áp 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.

Đối với trẻ em

Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Đối với người cao tuổi

Không cần phải điều chỉnh liều.

CHÔNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với sildenafil hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat cấp và mạn tính. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng những chất cung cấp nitric oxid, các nitrat hữu cơ hay những nitrit hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng.

Không dùng cho phụ nữ. Trẻ dưới 18 tuổi.

Dùng chung với các thuốc kích thích guanylate cyclase, như riociguat, do có thể gây ra hạ huyết áp có triệu chứng.

Bệnh nhân nam mà không được khuyến khích sinh hoạt tình dục (ví dụ có bệnh lý tim mạch nặng như thiếu máu cục bộ cơ tim, đau thắt ngực, suy tim nặng).

Mất thị lực ở một bên mắt do bệnh thần kinh thị giác có nguyên nhân thiếu máu cục bộ vùng trước không do động mạch (NAION).

An toàn của thuốc không được nguyên cứu trên các đối tượng sau đây nên cần yêu cầu chống chỉ định: bệnh nhân suy gan nặng, hạ huyết áp nặng (<90/50 mmHg), có tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim, viêm võng mạc sắc tố (do bệnh di truyền ở men PDE mắt)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Khuyến cáo:

Chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sỹ nam khoa.

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 yếu tố nguy cơ tim mạch:

Vì có thể có một số nguy cơ về tim mạch liên quan với hoạt động tình dục có thể xảy ra, nên thầy thuốc phải chú ý tới tình trạng tim mạch của bệnh nhân trước khi tiến hành điều trị rối loạn cương dương.

Qua một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua. Đối với hầu hết các bệnh nhân, điều đó có ảnh hưởng rất ít hoặc không có ảnh hưởng gì. Tuy nhiên 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 nhạy cảm với các thuốc giãn mạch, bao gồm 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 là những bệnh nhân nhạy cảm với các yếu tố giãn mạch, biểu hiện bằng sự suy giảm trầm trọng khả năng không chế huyết áp tự động là những người cần phải rất cân nhắc khi điều trị.

Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat.

Các rối loạn tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực thể không ổn định, đột tử do tim, loạn nhịp thất, xuất huyết mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, tăng huyết áp và hạ huyết áp đã được báo cáo trong thời gian sử dụng sildenafil sau khi lưu hành thuốc. Hầu hết, nhưng không phải tất cả những bệnh nhân đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Nhiều tác dụng phụ đã được báo cáo trong hoặc ngay sau khi quan hệ tình dục

và một vài trường hợp đã được báo cáo sau khi sử dụng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Không thể xác định được các tác dụng phụ này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố này hoặc các yếu tố khác hay không.

Hội chứng cương đau dương vật

Thận trọng khi kê đơn các thuốc điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, cho những bệnh nhân có các biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gấp 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 lưỡi liềm, bệnh đa u tuỷ, bệnh bạch cầu).

Sự cương cứng kéo dài và hội chứng cương đau dương vật đã được báo cáo với sildenafil trong kinh nghiệm sau khi lưu hành. Trong trường hợp cương cứng kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân nên tìm kiếm sự hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu cương đau dương vật không được điều trị ngay lập tức, tổn thương mô dương vật và mất hiệu lực vĩnh viễn có thể xảy ra.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế PDE5 khác hoặc các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác

Sự an toàn và hiệu quả của việc kết hợp sildenafil với các thuốc 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 kết hợp các thuốc này không được khuyến cáo.

Ảnh hưởng đến thị lực

Các trường hợp khiếm khuyết thị giác đã được báo cáo liên quan đến sử dụng sildenafil và các thuốc ức chế PDE5 khác. Các trường hợp bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước, đã được báo cáo một cách tự nhiên và trong một nghiên cứu quan sát liên quan đến sử dụng sildenafil và các thuốc ức chế PDE5 khác. Bệnh nhân cần được thông báo rằng trong trường hợp khiếm khuyết thị giác đột ngột, bệnh nhân nên ngừng dùng viên nén sildenafil và tham khảo ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

Sử dụng đồng thời với ritonavir

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời sildenafil với ritonavir.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn alpha

Nên thận trọng khi sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha, do sử dụng đồng thời hai thuốc có thể dẫn đến hạ huyết áp thể đứng ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Rối loạn này hầu hết xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Để hạn chế nguy cơ phát triển hạ huyết áp thể đứng, bệnh nhân nên được điều trị ổn định về huyết động trên liệu pháp chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị bằng sildenafil. Liều khởi đầu sildenafil được khuyến cáo là 25 mg. Ngoài ra, bệnh nhân cần được thông báo về cách xử lý trong trường hợp hạ huyết áp thể đứng.

Ảnh hưởng trên sự đông máu

Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil có ảnh hưởng tới khả năng chống kết tập tiểu cầu của natri nitroprussid (chất cho nitric oxid). 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. Do đó chỉ nên sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân này sau khi đã đánh giá cẩn thận yếu tố lợi ích – nguy cơ.

Phụ nữ

Sildenafil không được chỉ định cho phụ nữ.

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

Không dùng sildenafil cho phụ nữ.

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.

MA2

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

Chưa có báo cáo liên quan. Tuy nhiên thuốc có thể gây tác dụng phụ đau đầu, chóng mặt, do đó nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

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 thuốc ức chế CYP3A4 (như erythromycin, ketoconazol, cimetidin) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil.

Cimetidin (800 mg) là một thuốc ức chế không đặc hiệu CYP, khi dùng đồng thời với sildenafil (50 mg) sẽ làm tăng nồng độ của sildenafil trong huyết tương lên 56% trên những người khỏe mạnh.

Erythromycin (500 mg dùng 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày) là một thuốc ức chế đặc hiệu CYP3A4, khi dùng đồng thời với liều đơn 100 mg sildenafil, đã làm tăng diện tích dưới đường cong sildenafil (AUC) lên tới 182%. Ngoài ra việc dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với thuốc ức chế protease của HIV như saquinavir (1200 mg dùng 3 lần mỗi ngày), đây cũng là một thuốc gây ức chế CYP3A4, đã làm tăng C_{max} của sildenafil lên tới 140% và tăng AUC lên tới 210%. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của saquinavir. Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol cũng sẽ có những ảnh hưởng lớn hơn.

Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với thuốc ức chế protease của HIV như ritonavir (500mg, dùng 2 lần mỗi ngày) 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 nói lên tác động rõ rệt của ritonavir lên P450. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của ritonavir.

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 (125mg, 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%.

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.

Dữ liệu dược động học trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamid, wafarin), ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng), thuốc lợi niệu thiazid, các chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) và các thuốc chẹn kênh calci đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil.

Trên những người nam giới tình nguyện khỏe mạnh không thấy có ảnh hưởng nào của azithromycin (500mg/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 của nó.

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).

Sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ 1μM. Điều đó không có nghĩa là sildenafil sẽ thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

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 cho nitric oxid, các nitrit hữu cơ hay nitrat hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng.

Trong 3 nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc-thuốc, thuốc huyết áp giao cảm doxazosin (4mg và 8mg) và sildenafil (25mg, 50mg, hoặc 100mg) được chỉ định đồng thời cho các bệnh nhân bước 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 7/7mmHg, 9/5mmHg, và 8/4mmHg và các mức giảm bổ sung trung bình của huyết áp đo ở tư thế đứng lần lượt là 6/6mmHg, 11/4mmHg, và 4/5mmHg. 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 thể đứng triệu chứng. Các báo cáo này bao gồm chóng mặt và mệt mỏi, nhưng không ngất. Chỉ định đồng thời sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc huyết áp giao cảm có thể dẫn tới hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân nhạy cảm.

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

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

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

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

Sildenafil (50mg) 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% (80mg/dL).

Không có tương tác có ý nghĩa nào giữa sildenafil (100mg) và amlodipin ở bệnh nhân tăng huyết áp (ở tư thế nằm ngửa chỉ làm hạ thêm huyết áp 8mmHg đối với huyết áp tâm thu và 7mmHg đối với huyết áp tâm trương).

Phân tích dựa trên các dữ liệu an toàn cho thấy, không có sự khác nhau nào về tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân dùng và không dùng sildenafil đồng thời với các thuốc hạ huyết áp.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Nói chung những tác dụng không mong muốn chỉ ở mức thoáng qua, nhẹ hay trung bình. Trong các nghiên cứu liều cố định, tần suất của một vài biến chứng tăng theo liều. Các nghiên cứu với liều cố định phản ánh sát thực hơn chế độ liều khuyến cáo. Bản chất các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu này tương tự như trong các nghiên cứu với liều cố định.

Các tác dụng không mong muốn thường được thông báo nhất là đau đầu và đỏ bừng mặt. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và giám sát sau khi thuốc lưu hành được trình bày ở Bảng 1 dưới đây:

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 và < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 và < 1/100)	Hiếm gặp (≥ 1/10000 và < 1/1000)
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng			Viêm mũi	
Rối loạn hệ miễn dịch				
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ	Động kinh* Động kinh tái phát* Ngất
Rối loạn mắt		Mờ mắt Loạn thị Chứng thấy sắc xanh	Đau mắt Sợ ánh sáng Hoa mắt Loạn sắc thị	Phù mắt Sung mắt Khô mắt Mỏi mắt

			Sung huyết mắt Chói mắt	Lóa mắt Chứng thấy sắc vàng Chứng thấy sắc đỏ Rối loạn mắt Sung huyết kết mạc Ngứa mắt Cảm giác bất thường ở mắt Phù mí mắt
Rối loạn tim			Nhịp tim nhanh Đánh trống ngực	
Rối loạn mạch máu		Con nóng bừng Con đỏ bừng	Hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Chảy máu cam Tắc xoang	Khan họng Khô mũi Phù mũi
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn Khó tiêu	Chứng trào ngược dạ dày thực quản Ói mửa Đau bụng trên	Giảm xúc giác miệng
Rối loạn da và mô dưới da			Phát ban	
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Đau cơ Đau đầu chi	
Rối loạn hệ sinh dục và vú				Cương dương không tự chủ Tăng cương dương
Các rối loạn tại chỗ và toàn thân			Cảm giác nóng	Ngứa
Khảo sát			Tăng nhịp tim	

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

Với liều lớn hơn liều đã khuyến cáo thì các tác dụng không mong muốn cũng vẫn là các tác dụng đã liệt kê ở trên, nhưng nói chung là sẽ gặp nhiều hơn.

Qua phân tích các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả được gồm hơn 700 người hàng năm dùng giả dược và 1300 người hàng năm dùng sildenafil, không thấy có sự khác biệt nào giữa hai nhóm về tỉ lệ mắc nhồi máu cơ tim (MI) và tỉ lệ tử vong do tim mạch. Đối với cả hai nhóm thì tỉ lệ nhồi máu cơ tim (MI) là 1,1 trên 100 người hàng năm, còn tỉ lệ tử vong do tim mạch là 0,3 trên 100 người hàng năm.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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

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

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Sildenafil citrat là muối của sildenafil, dùng đường uống để điều trị rối loạn cương dương.

Sildenafil có tác dụng ức chế chọn lọc cGMP (cyclic guanosin monophosphat) – phosphodiesterase đặc hiệu type 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 enzym guanylat cyclase, enzym này làm tăng nồng độ của cGMP (cyclic guanosin monophosphat) từ đó làm giãn 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 (>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 enzym liên quan tới sự co bóp của tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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

Sildenafil được chuyển hóa chính tại gan (chủ yếu qua cytochrom P450 3A4) và các chất chuyển hóa 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 3,5nM 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 100mg là xấp xỉ 18ng/mL hoặc 38nM.

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 thuốc:

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 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 thuốc:

Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym 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.

Nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa xấp xỉ là 40% nồng độ chất mẹ.

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). Chất chuyển hóa N- desmethyl có thời gian bán hủy là 4 giờ.

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

Trên những người suy nặng (độ thanh thải creatinin \leq 30mL/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 phần Liều lượng 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.

Người suy gan:

Trên những người xơ gan (Child A, Child 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 4 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

TÊN, ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT THUỐC:

Sản xuất bởi:

ACME FORMULATION PVT. LTD.

Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, H.P. 174101, Ấn Độ.



**TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG**

Phạm Thị Vân Hạnh