






| | | |
|-------------------------|-----------------------------------|---|
| Product Name: Vivax-100 | |  C-0-M-100 Y-100 K-0 |
| Artwork Code: | |  C-100-M-100 Y-0 K-0 |
| | |  C-0-M-0 Y-0 K-100 |
| Master No. : 104 | | |
| Carton : Length: 60MM | Width : 15MM | Height : 60MM |
| Coating : U V Coaling | Paper : ITC Pearl Graphic 300 gsm | |
| Country : India | Registration No. : NA | |
| Prepared by | Checked by | Reviewed by |
| Artwork Deptt. | Q.C | R.A |
| Approved by | Approval by | |
| | Q.A. | |



Rx Vivax-100
Tablets

Sildenafil Citrate Tablets

Composition:
Each film coated tablet contains
Sildenafil Citrate
Eqv. to Sildenafil 100mg
Excipients q.s.

Dosage:
As directed by the physician.
Keep in a cool, dark and dry place.
Keep out of reach of children.
Mfg. Lic. No.:671-OSP(H)

Manufactured in India by:
BRAWN LABORATORIES LTD
13, NIT Industrial Area
Faridabad - 121 001, Haryana, India

Rx Vivax-100
Tablets

Sildenafil Citrate Tablets

Composition:
Each film coated tablet contains
Sildenafil Citrate
Eqv. to Sildenafil 100mg
Excipients q.s.

Dosage:
As directed by the physician.
Keep in a cool, dark and dry place.
Keep out of reach of children.
Mfg. Lic. No.:671-OSP(H)

Manufactured In India by:
BRAWN LABORATORIES LTD.
13, NIT Industrial Area
Faridabad - 121 001, Haryana, India


Rx Vivax 100
Tablets

Sildenafil Citrate Tablets

Composition:
Each film coated tablet contains
Sildenafil Citrate
Eqv. to Sildenafil 100mg
Excipients q.s.

Dosage:
As directed by the physician.
Keep in a cool, dark and dry place.
Keep out of reach of children
Mfg. Lic. No.:671-OSP(H)

Manufactured in India by:
BRAWN LABORATORIES LTD.
13, NIT Industrial Area
Faridabad - 121 001, Haryana, India

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------------|---|--------------------|--------------------|
| Product Name: VIVAX 100 | |  C-0 M-0 Y-0 K-100 | | |
| Artwork Code: | | | | |
| Master No. : 104 | | | | |
| Sticker Label : Length : 175MM | | Width : 54MM | | |
| Coating : Aqua Varnish | | Paper : Imported Chromoart 80gsm | | |
| Country : India | | Registration No. : NA | | |
| Prepared by | Checked by | Reviewed by | Approved by | Approval by |
| Artwork Deptt. | Q.C | R.A | Q.A. | |

Rx thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



VIVAX-100

(Viên nén bao phim Sildenafil 100mg (dưới dạng citrat))

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên chứa:

Sildenafil 100 mg (dưới dạng citrat)

Tá dược: Microcrystallin cellulose; Dibasic calci phosphat; Povidon; Colloidal silica khan; Croscarmellose natri; Magensi stearate; Microcrystallin cellulose pH 102; Talc tinh khiết; Hypromellose; Indigo Carmine Lack; Titan dioxid;

2. **DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim màu xanh, hình thoi, hai mặt lõm, một mặt có khắc số 100.

3. CHỈ ĐỊNH:

- Điều trị rối loạn chức năng cương dương ở nam giới, có nghĩa là không thể đạt được hoặc duy trì sự cương dương đủ để hoạt động tình dục mong muốn.
- Để sildenafil có hiệu quả, bắt buộc phải có kích thích tình dục.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều lượng:

Sử dụng ở người lớn:

Liều khuyến cáo là 50mg dùng khi cần thiết khoảng 1 giờ trước khi hoạt động tình dục. Dựa trên hiệu quả và sự dung nạp, liều có thể tăng lên tới 100mg hoặc giảm xuống còn 25mg. Liều tối đa khuyến cáo là 100mg. Tần xuất dùng khuyến cáo tối đa là 1 lần mỗi ngày. Nếu Sildenafil được dùng với thức ăn, sự khởi phát tác dụng của thuốc có thể bị chậm lại so với uống khi đói.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Không yêu cầu điều chỉnh liều ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Bệnh nhân suy thận

Đối với bệnh nhân suy thận nhẹ tới trung bình (độ thanh thải creatinin: 30-80mL/phút) sử dụng liều như mô tả trong phần "Sử dụng ở người lớn".

Vì độ thanh thải sildenafil bị giảm ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút) nên xem xét liều 25mg. Dựa trên hiệu quả và sự dung nạp, liều có thể được tăng từng bước tới 50mg tới 100mg nếu cần.

Bệnh nhân suy gan:

Vì độ thanh thải creatinin bị giảm ở bệnh nhân suy gan (ví dụ xơ gan), xem xét liều 25mg. Dựa trên hiệu quả và sự dung nạp, liều dùng có thể tăng từng bước tới 50mg tới 100mg nếu cần.

Trẻ em:

Không chỉ định Sildenafil cho trẻ dưới 18 tuổi.

Sử dụng ở bệnh nhân đang dùng thuốc khác

Ngoại trừ ritonavir không được khuyến cáo sử dụng đồng thời với sildenafil, một liều khởi đầu 25mg nên được xem xét sử dụng ở bệnh nhân đang được trị liệu với các chất ức chế CYP3A4.

Để giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp thể đứng tiến triển ở bệnh nhân đang trị liệu với thuốc ức chế alpha, bệnh nhân nên được ổn định trị liệu ức chế alpha trước khi bắt đầu trị liệu với sildenafil. Ngoài ra, nên xem xét bắt đầu với liều 25mg sildenafil.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với sildenafil hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc

Xem xét tác dụng đã biết trên nitric oxid/chu trình guanosin monophosphate (cGMP), sildenafil được thấy là làm tăng tác dụng hạ áp của nitrat, và sử dụng đồng thời với các thuốc cung cấp nitric oxid (như amyl nitrite) hoặc nitrat ở bất kỳ dạng nào được chống chỉ định.

Các thuốc điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, không nên được sử dụng ở người không nên hoạt động tình dục (ví dụ bệnh nhân rối loạn tim mạch nặng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).

Sildenafil được chống chỉ định ở bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt vì bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể liệu tình trạng này có liên quan hay không liên quan tới sự phơi nhiễm chất ức chế PDE5 trước đây.

Tính an toàn của sildenafil vẫn chưa được nghiên cứu ở các nhóm bệnh nhân dưới đây và do đó việc sử dụng sildenafil được chống chỉ định: suy gan nặng, hạ áp (huyết áp <90/50 mmHg), tiền sử gần đây bị đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim và các rối loạn vồng mạc thoái hóa di truyền như viêm vồng mạc sắc tố (một phần nhỏ các bệnh nhân này bị các rối loạn di truyền về phosphodiesterase vồng mạc).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tiền sử điều trị và kiểm tra thân thể nên được tiến hành để chuẩn đoán rối loạn chức năng cương dương và xác định nguyên nhân tiềm ẩn, trước khi trị liệu được lý được xem xét.

Các nhân tố nguy cơ tim mạch:

Trước khi bắt đầu bất kỳ trị liệu rối loạn cương dương nào, bác sỹ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có một mức độ nguy cơ tim liên quan tới hoạt động tình dục.

Sildenafil có đặc tính giãn mạch, dẫn tới huyết áp giảm nhẹ và thoáng qua. Trước khi kê sildenafil, bác sỹ nên xem xét cẩn thận xem liệu bệnh nhân với tình trạng như vậy có bị ảnh hưởng bất lợi bởi các tác dụng giãn mạch không, đặc biệt kết hợp với hoạt động tình dục. Bệnh nhân tăng nhạy cảm với sự giãn mạch gồm người tắc nghẽn dòng chảy thất trái (ví dụ hẹp lỗ động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại), hoặc những người có hội chứng hiếm gặp về bệnh teo đa hệ thống thể hiện sự kiểm soát huyết áp tự động suy giảm nghiêm trọng.

Sildenafil làm tăng tác dụng hạ áp của nitrat.

Các trường hợp tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột tử tim, loạn nhịp thất, xuất huyết não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, tăng huyết áp và hạ huyết áp đã được báo cáo khi lưu hành thuốc có mối liên quan tới việc sử dụng sildenafil. Hầu hết, nhưng không phải tất cả, các bệnh nhân này có các nhân tố nguy cơ bệnh tim mạch trước đây. Rất nhiều trường hợp đã được báo cáo xuất hiện trong hoặc ngay sau hoạt động tình dục và một vài trường hợp đã báo cáo xuất hiện ngay sau khi sử dụng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Không thể xác định được liệu các trường hợp này có liên quan trực tiếp tới các yếu tố này hoặc các yếu tố khác hay không.

Cương đau dương vật:

Các thuốc dùng điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu dương vật (như xơ hóa góc, xơ hóa hang hoặc bệnh Peyronie), hoặc ở bệnh nhân có tình trạng có thể dẫn tới chứng cương đau dương vật (như thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm, đa u tủy hoặc ung thư bạch cầu).

Sử dụng đồng thời với các trị liệu rối loạn cương dương khác.

Tính an toàn và hiệu quả của việc kết hợp sildenafil với các trị liệu khác trong rối loạn cương dương vẫn chưa được nghiên cứu. Do đó, việc sử dụng kết hợp như vậy chưa được khuyến cáo.

Ảnh hưởng trên thị giác.

Các khuyết tật thị giác và các trường hợp bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch đã được báo cáo liên quan tới sử dụng sildenafil và các chất ức chế PDE5 khác. Bệnh nhân nên được tư vấn rằng trong trường hợp đột ngột khuyết tật thị giác, ngừng dùng sildenafil và tham khảo bác sỹ ngay lập tức.

Sử dụng đồng thời với ritonavir.

Sử dụng đồng thời sildenafil với ritonavir không được khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời với các thuốc chẹn alpha.

Thận trọng khi sử dụng sildenafil ở bệnh nhân đang dùng các chất chẹn alpha, vì sử dụng đồng thời có thể dẫn tới triệu chứng hạ áp ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Điều này rất có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Để giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp thể

đứng tiền triển, bệnh nhân cần ổn định huyết động lực với trị liệu chẹn alpha trước khi bắt đầu trị liệu sildenafil. Nên xem xét bắt đầu với liều 25mg sildenafil. Ngoài ra, bác sỹ nên tư vấn cho bệnh nhân làm gì trong trường hợp có các triệu chứng hạ huyết áp thể đứng.

Ảnh hưởng trên chảy máu.

Các nghiên cứu trên tiểu cầu người cho thấy là sildenafil làm tăng hiệu quả chống kết tập tiểu cầu của natri nitropussid trên ống nghiệm. Không có thông tin an toàn về việc sử dụng sildenafil cho bệnh nhân rối loạn chảy máu hoặc loét dạ dày. Do đó sildenafil chỉ nên được sử dụng cho các bệnh nhân này khi đã đánh giá lợi ích-nguy cơ cẩn thận.

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

Sildenafil không được chỉ định cho phụ nữ.

Không có các nghiên cứu có kiểm soát tốt và đầy đủ trên phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú.

Không có các tác dụng phụ liên quan nào được thấy trong các nghiên cứu sinh sản trên chuột và thỏ sau liều uống sildenafil.

Không ảnh hưởng lên khả năng vận động hoặc hình thái của tinh trùng sau liều uống đơn 100mg sildenafil trên người tình nguyện khỏe mạnh.

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

Chưa có các nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện.

Vì chóng mặt và thay đổi thị lực đã được báo cáo trên các cuộc thử nghiệm lâm sàng với sildenafil, bệnh nhân cần phải xem xét họ phản ứng như thế nào với sildenafil trước khi lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sildenafil

Các nghiên cứu trên ống nghiệm

Sự chuyển hóa của sildenafil chủ yếu trung gian bởi cytochrom P450 (CYP) isoform 3A4 (con đường chính) và 2C9 (đường phụ). Do đó, các chất ức chế các isoenzym này có thể làm giảm sự thanh thải sildenafil và các chất gây cảm ứng isoenzym này có thể làm tăng độ thanh thải sildenafil.

Các nghiên cứu trên cơ thể sống

Phân tích dược động học quần thể các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy là giảm độ thanh thải creatinin khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Mặc dù không quan sát thấy có sự gia tăng tỷ lệ các trường hợp gặp phản ứng phụ ở những bệnh nhân này, khi sildenafil được dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4, nên xem xét liều khởi đầu 25mg.

Sử dụng đồng thời chất ức chế HIV protease ritonavir, là một chất ức chế P450 rất mạnh, ở trạng thái ổn định (500mg, 2 lần mỗi ngày) với sildenafil (100mg liều đơn) dẫn tới tăng 300% (4-lần) Cmax của sildenafil và tăng 1000% (11-lần) AUC huyết tương của sildenafil.

Ở 24 giờ, nồng độ sildenafil trong huyết tương vẫn xấp xỉ 200 ng/mL, so với khi sử dụng sildenafil đơn độc chỉ có 5 ng/ml. Điều này phù hợp với tác dụng mạnh trên phạm vi rộng của các chất nền P450 của ritonavir. Sildenafil không ảnh hưởng lên dược động học ritonavir. Dựa trên kết quả dược động học này, sử dụng đồng thời sildenafil với ritonavir không được khuyến cáo và trong bất kỳ trường hợp nào liều tối đa sildenafil không được vượt quá 25mg trong vòng 48 giờ.

Sử dụng đồng thời chất ức chế HIV protease saquinavir, một chất ức chế CYP3A4, ở trạng thái ổn định (1200 mg, 3 lần mỗi ngày) với sildenafil (100mg liều đơn) dẫn tới tăng 140% Cmax của sildenafil và 210% AUC của sildenafil.

Sildenafil không ảnh hưởng lên dược động học của saquinavir. Các chất ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol sẽ ảnh hưởng lớn hơn.

Khi một liều đơn 100mg sildenafil được dùng với erythromycin, một chất ức chế CYP3A4 trung bình, ở trạng thái ổn định (500mg, 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày), tăng 182% sildenafil ở dạng phơi nhiễm (AUC). Trên người nam tình nguyện khỏe mạnh bình thường, không có bằng chứng về ảnh hưởng của azithromycin (500mg mỗi ngày trong 3 ngày) lên AUC, Cmax, tmax, tỷ lệ thanh thải hằng định, hoặc nửa đời bán thải cuối của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn của sildenafil. Cimetidin (800mg), một chất ức chế cytochrom P450 và ức chế CYP3A4 không đặc hiệu, gây tăng 56% nồng độ sildenafil trong huyết tương khi sử dụng đồng thời với sildenafil (50mg) cho người tình nguyện khỏe mạnh.

Nước ép bưởi là một chất ức chế yếu sự chuyển hóa ở thành ruột CYP3A4 và có thể làm tăng vừa phải nồng độ sildenafil huyết tương.

Liều đơn kháng acid (magnesi hydroxid/nhôm hydroxid) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể vẫn chưa được tiến hành đối với tất cả các loại thuốc, phân tích dược động học quần thể cho thấy không có sự ảnh hưởng của trị liệu đồng thời lên dược động học của sildenafil khi dùng với các chất ức chế CYP2C9 (như tolbutamid, warfarin, phenytoin), các chất ức chế CYP2D6 (như các chất ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin, chống trầm cảm ba vòng), thiazid và các thuốc lợi tiểu liên quan, thuốc lợi tiểu thải trừ kali và lợi tiểu vòng, các chất ức chế men chuyển angiotensin, chẹn kênh calci, thuốc đối kháng beta-adrenoreceptor hoặc kích thích chuyển hóa CYP450 (như rifampicin, barbiturat).

Nicorandil là một chất kết hợp của chất kích hoạt kênh calci và nitrat. Do thành phần nitrat có khả năng dẫn tới tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

Ảnh hưởng của sildenafil lên các thuốc khác

Các nghiên cứu trên ống nghiệm

Sildenafil là một chất ức chế cytochrom P450 isoform 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ($IC_{50} > 150\mu M$) yếu. Sildenafil có nồng độ đỉnh trong huyết tương xấp xỉ $1\mu M$ sau liều khuyến cáo, không chắc sildenafil sẽ làm thay đổi độ thanh thải các chất nền của isoenzym này.

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

Các nghiên cứu trên cơ thể sống:

Phù hợp với tác dụng đã biết của sildenafil lên con đường nitric oxid/cGMP, sildenafil cho thấy làm tăng tác dụng hạ áp của nitrat, và sử dụng đồng thời sildenafil với chất cung cấp nitric oxid hoặc nitrat ở bất kỳ dạng nào được chống chỉ định.

Sử dụng đồng thời sildenafil cho bệnh nhân đang dùng trị liệu ức chế alpha có thể dẫn tới triệu chứng hạ áp ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Triệu chứng này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Trong 3 nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc cụ thể, chất chẹn alpha doxazosin (4mg và 8mg) và sildenafil (25mg, 50mg hoặc 100mg) được dùng cho bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH) đã ổn định với trị liệu doxazosin. Trên các nghiên cứu này, giảm thêm trung bình huyết áp thể nằm là 7/7mmHg, 9/5 mmHg và 8/4 mmHg, và giảm thêm trung bình huyết áp thể đứng là 6/6mmHg; 11/4mmHg, và 4/5 mmHg, tương ứng, đã được quan sát. Khi sildenafil và doxazosin được dùng đồng thời cho bệnh nhân đã ổn định với trị liệu doxazosin, có những báo cáo không thường xuyên về bệnh nhân gặp triệu chứng hạ áp tư thế. Những báo cáo này gồm chóng mặt và đau đầu nhẹ, nhưng không ngất.

Không có sự tương tác đáng kể được thấy khi sildenafil (50mg) được dùng đồng thời với tolbutamid (250mg) hoặc warfarin (40mg), cả hai được chuyển hóa bởi CYP2C9.

Sildenafil (50mg) không có khả năng làm tăng thời gian chảy máu nguyên nhân bởi acetyl salicylic acid (150mg).

Sildenafil (50mg) không làm tăng tác dụng hạ áp của rượu ở người tình nguyện khỏe mạnh với nồng độ cồn trong máu tối đa trung bình là 80mg/dl.

Kết hợp với các nhóm thuốc chống tăng huyết áp sau: lợi tiểu; ức chế beta, ức chế ACE, đối kháng angiotensin II, các thuốc chống tăng áp (hoạt động trung tâm và giãn mạch), ức chế noron adrenergic, ức chế kênh calci và ức chế alpha-adrenoceptor, cho thấy không có sự khác biệt về đặc tính tác dụng phụ ở bệnh nhân đang dùng sildenafil so với trị liệu giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể, khi sildenafil (100mg) được dùng với amlodipin ở bệnh nhân cao huyết áp, có sự giảm thêm huyết áp tâm thu tư thế nằm 8mmHg. Mức giảm huyết áp tâm trương tư thế nằm là 7mmHg. Những sự giảm thêm huyết áp này cũng có mức độ giảm tương tự như khi dùng đơn độc sildenafil cho người khỏe mạnh.

Sildenafil (100mg) không ảnh hưởng tới được động học ở trạng thái ổn định của các chất ức chế HIV protease, saquinavir và ritonavir, cả hai đều là chất nền CYP3A4.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Đặc tính an toàn của sildenafil được dựa trên 8691 bệnh nhân dùng chế độ liều khuyến cáo trong 67 nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát-giả dược. Các tác dụng phụ được báo cáo phổ biến nhất trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị với sildenafil là đau đầu, đỏ bừng, khó tiêu, rối loạn thị giác, nghẹt mũi, chóng mặt và rối loạn màu sắc thị giác.

Các phản ứng phụ đã được thu thập từ việc giám sát lưu thành thuốc trong thời gian ước tính trên 9 năm. Bởi vì không phải tất cả các phản ứng phụ đều được báo cáo tới công ty tiếp thị

và lưu hành thuốc và để đưa vào cơ sở dữ liệu an toàn, tần suất của các phản ứng này không thể xác định một cách chắc chắn.

Bảng liệt kê các tác dụng phụ:

Trong bảng dưới đây tất cả các phản ứng phụ quan trọng về y khoa, đã xuất hiện trong các cuộc thử nghiệm lâm sàng ở tỷ lệ lớn hơn giả dược được liệt kê theo nhóm hệ thống cơ quan và tần suất (rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ tới $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$ tới $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10000$ tới $< 1/1000$)).

Ngoài ra, tần suất các phản ứng phụ quan trọng về y khoa được báo cáo từ quá trình lưu hành thuốc được phân loại ở tần suất là không biết.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng phụ được trình bày theo mức độ giảm dần.

Bảng 1: Các phản ứng phụ quan trọng về y khoa được báo cáo với tỷ lệ lớn hơn so với giả dược trong các cuộc thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và các phản ứng phụ quan trọng về y khoa được báo qua thông qua sự giám sát lưu hành thuốc.

| Nhóm hệ cơ quan | Phản ứng phụ |
|----------------------------------|--|
| Các rối loạn hệ miễn dịch | |
| Hiếm | Phản ứng quá mẫn |
| Các rối loạn hệ thần kinh | |
| Rất phổ biến | Đau đầu |
| Phổ biến | Chóng mặt |
| Không phổ biến | Ngủ gà ngủ gật, giảm xúc giác |
| Hiếm | Tai biến mạch máu não, ngất |
| Không biết | Thiếu máu cục bộ thoáng qua; co giật; co giật tái phát |
| Rối loạn mắt | |
| Phổ biến | Rối loạn thị lực, méo màu thị lực. |
| Không phổ biến | Rối loạn kết mạc, rối loạn mắt, rối loạn chảy nước mắt, các rối loạn mắt khác. |
| Không biết | Bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), tắc mạch máu võng mạc, khuyết thị trường. |
| Rối loạn tai và mê đạo | |
| Không phổ biến | Chóng mặt, ù tai |
| Hiếm | Câm điếc |

| | |
|---|--|
| Rối loạn tim | |
| Không phổ biến | Đau ngực, nhịp tim nhanh |
| Hiếm | Nhồi máu cơ tim, rung tâm nhĩ |
| Không biết | Loạn nhịp thất, đau thắt ngực không ổn định, đột tử tim |
| Rối loạn mạch | |
| Phổ biến | Đỏ bừng |
| Hiếm | Tăng áp, hạ áp |
| Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất | |
| Phổ biến | Nghẹt mũi |
| Hiếm | Chảy máu mũi |
| Rối loạn dạ dày ruột | |
| Phổ biến | Khó tiêu |
| Không phổ biến | Nôn, buồn nôn, khô miệng |
| Rối loạn da và mô mềm | |
| Không phổ biến | Ban da |
| Không biết | Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), nhiễm độc hoại tử biểu bì (TEN) |
| Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết | |
| Không phổ biến | Đau cơ |
| Rối loạn thận và tiết niệu | |
| Không phổ biến | Huyết niệu |
| Rối loạn hệ sinh sản và tiết sữa | |
| Không phổ biến | Tinh dịch có máu, dương vật chảy máu |
| Không biết | Cương đau dương vật, sự cương cứng kéo dài |
| Rối loạn chung và tình trạng nơi sử dụng thuốc | |
| Không phổ biến | Đau ngực, mệt mỏi |

| | |
|-----------------|---------------|
| Điều tra | |
| Không phổ biến | Tăng nhịp tim |

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trên các nghiên cứu tình nguyện liều đơn tới 800mg, các phản ứng phụ được thấy tương tự các phản ứng phụ ở liều thấp hơn, nhưng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng tăng lên. Liều 200mg không làm tăng hiệu quả nhưng tỷ lệ các phản ứng phụ (đau đầu, đỏ bừng, chóng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, thay đổi thị lực) bị tăng lên.

Trong các trường hợp quá liều, cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ chuẩn. Lọc thận không được mong đợi có thể loại trừ cấp tốc sildenafil vì liên kết cao với protein huyết tương và không thải trừ trong nước tiểu.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Niệu học; thuốc được sử dụng trong rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04B E03.

Cơ chế hoạt động:

Sildenafil là một liệu pháp đường uống trong rối loạn cương dương. Ở trạng thái có kích thích tình dục, nó sẽ hồi phục chức năng cương dương bị suy giảm bằng cách tăng lưu lượng máu tới dương vật.

Cơ chế sinh lý chịu trách nhiệm đối với việc cương dương của dương vật liên quan tới việc giải phóng nitric oxid (NO) trong thể hang khi kích thích tình dục. Sau đó nitric oxid kích hoạt enzym guanylat cyclase, kết quả của việc kích hoạt này là làm tăng nồng độ của guanosin monophosphat (cGMP) tuần hoàn, làm giãn cơ trơn ở thể hang và làm tăng dòng máu vào mô dương vật.

Sildenafil là một chất ức chế mạnh và chọn lọc cGMP cụ thể là phosphodiesterase tít 5 (PDE5) trên thể hang, nơi PDE5 chịu trách nhiệm đối với việc thoái biến cGMP. Sildenafil có vị trí hoạt động ngoại vi trên cương dương. Sildenafil không có tác dụng giãn trực tiếp trên thể hang người phân lập nhưng tăng cường mạnh hiệu quả làm giãn của NO trên mô này.

Khi quá trình NO/cGMP được kích hoạt, như là xuất hiện kích thích tình dục, sự ức chế PDE5 bởi sildenafil dẫn tới 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 mong đợi.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sildenafil được hấp thu nhanh. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 phút tới 120 phút (trung bình 60 phút) liều uống ở trạng thái đói. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống trung bình là 41% (khoảng 25-63%). Sau liều uống, AUC và C_{max} của sildenafil tăng tỉ lệ với khoảng liều khuyến cáo (25-100mg).

Khi sildenafil được dùng cùng thức ăn, tỷ lệ hấp thụ giảm với sự chậm trễ trung bình của T_{max} là 60 phút và giảm trung bình C_{max} là 29%.

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định (Vd) đối với sildenafil là 105 l, cho thấy sự phân bố vào các mô. Sau một liều đơn uống 100mg, nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương của sildenafil đạt xấp xỉ 440ng/ml (CV 40%). Vì 96% sildenafil (và chất chuyển hóa N-desmethyl lưu thông chủ yếu của sildenafil) được liên kết với protein, điều này có nghĩa là nồng độ tối đa của sildenafil tự do trong huyết tương là 18ng/ml (38nM). Liên kết protein bị phụ thuộc vào tổng nồng độ thuốc.

Trên người tình nguyện khỏe mạnh dùng sildenafil (100mg liều đơn), dưới 0,0002% (trung bình 188ng) liều được uống đã xuất hiện trong xuất tinh sau khi uống 90 phút.

Chuyển hóa sinh học:

Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các isoenzym gan CYP3A4 (đường chủ yếu) và CYP2A9 (đường thứ yếu). Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn được tạo ra bởi quá trình N-demethyl hóa sildenafil. Chất chuyển hóa này có đặc tính ức chế chọn lọc phosphodiesterase tương tự như sildenafil và khả năng trên in vitro đối với PDE5 đạt xấp xỉ 50% so với sildenafil. Nồng độ huyết tương của chất chuyển hóa này đạt xấp xỉ 40% lượng sildenafil được thấy trong huyết tương. Chất chuyển hóa N-desmethyl được chuyển hóa thêm nữa, với nửa đời bán thải cuối xấp xỉ 4 giờ.

Thải trừ:

Tổng độ thanh thải cơ thể của sildenafil là 41 l/giờ với thời gian bán thải cuối khoảng 3-5 giờ. Sau uống hoặc tiêm, sildenafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa trong phân (xấp xỉ 80% liều uống) và trong nước tiểu ở lượng ít hơn (xấp xỉ 13% liều uống).

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi:

Người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên) có sự giảm độ thanh thải sildenafil, dẫn tới nồng độ huyết tương của sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl cao hơn xấp xỉ 90% so với nồng độ các chất này ở người tình nguyện khỏe mạnh nhưng còn trẻ (18-45 tuổi). Do sự khác nhau độ tuổi trong liên kết protein huyết tương, sự tăng tương ứng nồng độ sildenafil tự do trong huyết tương đạt xấp xỉ 40%.

Suy thận:

Trên người tình nguyện bị suy thận nhẹ tới trung bình (độ thanh thải creatinin = 30-80mL/phút), dược động học của sildenafil không bị thay đổi sau khi uống liều đơn 50mg. AUC trung bình và C_{max} của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng tương ứng 126% và 73%, so với người tình nguyện không suy thận cùng độ tuổi. Mặc dù vậy, do sự thay đổi cao giữa các cá thể, sự khác nhau này không có ý nghĩa đáng kể. Trên người tình nguyện bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 mL/phút), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, kết quả tăng trung bình AUC và C_{max} tương ứng 100% và 88% so với người tình nguyện không suy thận cùng độ tuổi. Ngoài ra, giá trị AUC và C_{max} của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng đáng kể tương ứng 79% và 200%.

Suy gan:

Ở người tình nguyện bị xơ gan nhẹ tới trung bình (Child-Pugh A và B) độ thanh thải creatinin bị giảm, dẫn tới tăng AUC (84%) và Cmax (47%) so với người tình nguyện cùng độ tuổi mà không bị suy gan. Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân bị suy gan nặng vẫn chưa được nghiên cứu.

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: Nơi khô mát, ở nhiệt độ dưới 30⁰C.

Hạn dùng: 2 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP 41

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

BRAWN LABORATORIES LIMITED.

13, NIT, Industrial Area,

Faridabad-121001, Haryana (ẤN ĐỘ)

