

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 08/12/2014

HETERO

Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

Sife-100

Rx

5 x 1 x 4 Tablets5 x 1 x 4 Tablets

Rx

Sife-100

Sildenafil Citrate Tablets 100 mg

HETERO



Each film coated tablet contains:
Sildenafil citrate is eq. to Sildenafil 100mg.

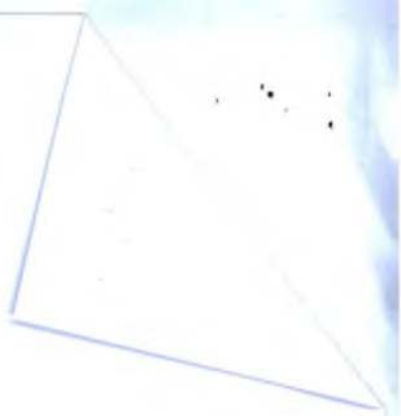
Dosage: As directed by the physician.

Store below 30°C and protect from moisture.

See package insert for dosage and administration.

Keep out of reach of children.

Size : 80 x 85 x 65 mm
Spec : 300 GSM Pearl Graphic Board with Aqua Varnish Coating.
Colour : C M Y K



Zxxxxxx

Mỗi viên nén bao phim chứa Sildenafil Citrate tương đương Sildenafil 50mg. Chi định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: Xem Hướng dẫn sử dụng kèm theo. Đọc kỹ Hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Bảo quản ở nhiệt độ < 30°C, tránh ẩm.

Batch No./Số lô SX:
Mfg.Date/NSX:
Exp.Date/HD:
VN Reg.No./Số DK:

Doanh nghiệp nhập khẩu:

Manufactured by/Cơ sở sản xuất:
HETERO LABS LIMITED
Unit-V, Survey No.410, 411. APIICSEZ Polepally
Village, Jadcheria Mandal Mahaboobnagar
District - 539301, Ấn độ

Rx - Thuốc bán theo đơn

Hộp đựng 5 hộp nhỏ x 1 vỉ x 4 viên

Rx
Sife-100
(Viên nén Sildenafil Citrate 100mg)



HETERO



Size : 75x14x57 mm

Spec : 300 GSM Pearl Graphic Board with Aqua Varnish Coating.

Colour : 3

Black

PANTONE Process Magenta

PANTONE 485 C





Blister width : 53 x 69 mm
Repeat Length: 35.4 mm
No of colours : Single color
■ Pantone Process Magenta C



SIFE - 100
(Viên nén SILDENAFIL CITRAT 100 mg)
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ. Thuốc bán theo đơn.

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa sildenafil citrat tương đương sildenafil 100 mg.

Tá dược: Microcrystalline cellulose (PH112), calcium hydrogen phosphate anhydrous (A-Tab), croscarmellose sodium (SD-711), magnesium stearate, Opadry II blue 31K80956, Opadry clear 02K19253.

Dược lực học:

Nhóm dược – điều trị học: thuốc dùng trong rối loạn chức năng cương cứng – theo mã hiệu ATC là: G04B E03. Sản phẩm thuốc này được cấp phép trong “hoàn cảnh đặc biệt”. Điều này có nghĩa là, do bệnh hiếm gặp, nên chưa thể thu được đầy đủ thông tin về thuốc này khi phê duyệt.

Sildenafil là chất ức chế phosphodiesterase tít 5 (PDE5) của guanosin monophosphat vòng (cGMP) mạnh và đặc hiệu, enzym này có nhiệm vụ làm thoái biến cGMP. Enzym này tồn tại, ngoài thể hang dương vật, còn ở hệ mạch máu phổi. Như vậy, sildenafil làm tăng cGMP bên trong tế bào cơ trơn ở mạch máu phổi, gây thư giãn. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, điều này có thể dẫn tới dẫn mạch ở các mạch máu lớp mô nền ở phổi, và ở mức độ ít hơn, dẫn mạch ở toàn thân.

Các nghiên cứu in vitro cho thấy sildenafil là đặc hiệu với PDE5. Nó có tác dụng mạnh đối với PDE5 hơn là đối với các phosphodiesterase đã biết khác. Tính đặc hiệu với PDE5 cao gấp 10 lần so với PDE6, là enzym tham gia trong quá trình quang tải nạp (phototransduction) ở võng mạc. Tính đặc hiệu với PDE5 cũng cao gấp 80 lần với PDE1, gấp trên 700 lần với PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 và 11. Đặc biệt tính đặc hiệu của sildenafil với PDE5 cao gấp 4000 lần so với PDE3, là dạng đồng đẳng của phosphodiesterase đặc hiệu với cAMP, tham gia trong sự co bóp cơ tim.

Dược động học:

Hấp thu: Sildenafil được hấp thu nhanh. Nồng độ tối đa trong huyết tương xuất hiện trong vòng 30 đến 120 phút (trung bình là 60 phút) sau khi uống lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối khi dùng theo đường uống là 41% (vào khoảng 25-63%). Sau khi dùng theo đường uống 3 lần một ngày, AUC và Cmax tăng tỷ lệ thuận theo liều, khi liều dùng là trong khoảng 20-40 mg. Sau khi dùng theo đường uống với liều 80 mg, 3 lần một ngày, thì sự tăng nồng độ sildenafil trong huyết tương là nhiều hơn sự tăng nếu tính theo mức tỷ lệ thuận. Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi, thì sinh khả dụng của sildenafil dùng theo đường uống với liều 80 mg 3 lần/ ngày trung bình là 43% (khoảng tin cậy 90% là từ 27% đến 60%), như vậy sinh khả dụng là cao hơn so với những trường hợp dùng liều thấp hơn.

Khi sildenafil được đưa vào cơ thể kèm với thức ăn, thì tốc độ hấp thụ giảm – Tmax xuất hiện muộn hơn 60 phút và Cmax giảm trung bình 29%, nhưng sự hấp thu sẽ kéo dài, nên lượng thuốc hấp thu không bị ảnh hưởng một cách đáng kể (AUC giảm 11%)

Chuyển hóa: Sildenafil được thanh thải chủ yếu thông qua CYP 3A4 (đường chính) và CYP 2C9 (đường phụ) của microsom gan. Chất chuyển hóa chủ yếu trong máu là do quá trình N-demethyl hóa sildenafil. Chất chuyển hóa, về mặt tính đặc hiệu với phosphodiesterase cũng giống như sildenafil và hoạt lực với PDE5 bằng khoảng 50% chất thuốc ban đầu ở những xét nghiệm in vitro. Chất chuyển hóa N-demethyl hóa lại tiếp tục bị chuyển hóa, với thời hạn bán hủy cuối cùng là vào khoảng 4 giờ. Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi thì nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa N-demethyl hóa bằng khoảng 72% nồng độ sildenafil trong trường hợp dùng với liều 20 mg, 3 lần một ngày (nếu tính theo hiệu quả dược lý của liệu pháp sildenafil, thì phần đóng góp của chất chuyển hóa N-demethyl hóa là 36%). Hiệu quả của những chất chuyển hóa tiếp sau nữa còn chưa rõ.

Thải trừ: Sự thanh thải sildenafil tính toàn thể là 4l L/giờ, trong đó thời hạn bán thải của pha cuối cùng là 3-5 giờ. Sau khi dùng sildenafil theo đường uống hay đường tiêm tĩnh mạch, thuốc được đào thải

dưới dạng các chất chuyển hóa chủ yếu qua đường phân (khoảng 80% liều dùng qua đường uống), một phần ít hơn qua nước tiểu (khoảng 13% liều dùng qua đường uống)

Chỉ định: Sildenafil là thuốc chống rối loạn chức năng cương.

Liều dùng: Với phần lớn bệnh nhân, liều khuyến nghị là 50 mg, dùng vào khoảng một giờ trước khi có quan hệ tình dục. Tuy nhiên, có thể dùng sildenafil trong khoảng thời gian từ 4 giờ đến 0,5 giờ trước khi có quan hệ tình dục. Dựa vào hiệu quả và tính dung nạp, có thể tăng liều đến liều cao nhất được khuyến nghị là 100 mg, hoặc giảm liều xuống còn 25 mg. Tần suất dùng thuốc cao nhất được khuyến nghị là một lần trong một ngày. Sildenafil được sử dụng theo đường uống.

Tương tác thuốc:

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), việc dùng sildenafil cùng với các thuốc kháng vitamin K làm tăng tỷ lệ xuất huyết (chảy máu cam nguyên phát) so với placebo.

Khi dùng cùng với chất ức chế protease ritonavir (là một chất ức chế CYP 3A4 mạnh), làm tăng đáng kể nồng độ sildenafil trong huyết thanh, cho nên không khuyến nghị dùng kết hợp sildenafil với ritonavir.

Các chất ức chế PDE5, trong đó có sildenafil, và các thuốc chẹn alpha-adrenergic đều là những chất có tác dụng dẫn mạch, gây hạ huyết áp. Vì vậy khi dùng sildenafil cùng với các thuốc gây dẫn mạch, có thể dự đoán sẽ có cộng lại các tác dụng trên huyết áp.

Theo những nghiên cứu *in vitro*: sildenafil được chuyển hóa chủ yếu thông qua CYP 3A4 (đường chính) và CYP 2C9 (đường phụ), là các dạng đồng hình của cytochrom P450. Vì vậy, các chất ức chế các isoenzym này có tác dụng làm giảm sự thanh thải sildenafil, và các chất gây cảm ứng các isoenzym này làm tăng độ thanh thải sildenafil.

Trên các nghiên cứu *in vivo*: Các dữ liệu từ quần thể được thử nghiệm trên lâm sàng cho thấy có sự giảm độ thanh thải sildenafil và/hoặc có sự tăng sinh khả dụng của thuốc theo đường uống khi dùng cùng với các cơ chất của CYP 3A4, và với hỗn hợp các cơ chất của CYP 3A4 với các chất chẹn beta. Đó là những yếu tố có tác dụng có ý nghĩa thống kê trên được động học của sildenafil.

Tác dụng không mong muốn:

Nói chung những tác dụng không mong muốn chỉ ở mức thoáng qua, nhẹ hay trung bình. Trong các nghiên cứu liều cố định, tỉ lệ của một vài biến chứng tăng theo liều. Bản chất các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu liều thay đổi tương tự trong các nghiên cứu liều cố định.

Các tác dụng không mong muốn thường được thông báo nhất là đau đầu và đỏ bừng mặt, xin xem thêm thông tin dưới đây.

Các tác dụng không mong muốn rất thường gặp ($\geq 1/10$):

Rối loạn hệ thần kinh: Đau đầu

Rối loạn mạch máu: Giãn mạch (đỏ bừng mặt)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$):

Rối loạn hệ thần kinh: Chóng mặt.

Rối loạn mắt: thị lực bất thường (nhìn mờ, tang nhạy cảm với ánh sáng); loạn sắc giác (nhẹ và thoáng qua).

Rối loạn tim: Tim đập nhanh.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: Viêm mũi (xung huyết mũi).

Rối loạn tiêu hóa: Khó tiêu.

Với liều cao 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 sẽ gặp nhiều hơn.

Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo khi theo dõi sau bán hàng:

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng quá mẫn (bao gồm ban ngoài da).

Rối loạn hệ thần kinh: động kinh, tái phát động kinh.

Rối loạn tim: chứng tim đập nhanh.

Rối loạn mạch: hạ huyết áp, ngất, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa: nôn.

Rối loạn mắt: đau mắt, mắt đỏ hoặc mắt có điểm chảy máu.

Rối loạn hệ sinh sản: cương cứng dương vật kéo dài hoặc cương đau dương vật.

Thông báo cho bác sĩ điều trị các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

Chống chỉ định:

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

Phù hợp với tác dụng đã được biết của thuốc này trên con đường chuyển hóa nitric oxyd/GMP vòng, sildenafil chứng tỏ có làm tăng cường tính chất hạ huyết áp của các nitrat, nên chống chỉ định dùng thuốc này đối với những bệnh nhân có dùng nitrat hữu cơ, bất kể là dùng liên tục thường xuyên hoặc dùng cách quãng.

Chống chỉ định dùng sildenafil cùng với các chất có tác dụng ức chế CYP 3A4 mạnh (như ketoconazol, itraconazol, ritonavir).

Chống chỉ định ở những bệnh nhân giảm thị lực một mắt vì bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không có nguyên nhân viêm động mạch trước (NAION), bất kể là tình trạng này có liên quan hay không liên quan đến việc dùng một chất ức chế PDE5 trước đó.

Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu trên những bệnh nhân thuộc các phân nhóm sau đây, do đó chống chỉ định dùng các nhóm bệnh nhân này: suy gan nặng, tiền sử mới bị đột quỵ hay nhồi máu cơ tim, hạ huyết áp nặng (huyết áp < 90/50 mm Hg) khi bắt đầu dùng thuốc.

Phụ nữ có thai và cho con bú: Không dùng sildenafil cho phụ nữ.

Thận trọng:

Các cảnh báo: Đối với những bệnh nhân đã có sẵn bệnh tim mạch, việc quan hệ tình dục có thể tạo nguy cơ với tim. Vì vậy, việc điều trị chứng rối loạn chức năng cương dương, trong đó có liệu pháp dùng sildenafil, nói chung là không được tiến hành ở những người mà việc quan hệ tình dục cần tránh do có bệnh tim mạch.

Sildenafil làm dẫn mạch toàn thân, nên gây giảm tạm thời huyết áp do ở tư thế nằm trên những người tình nguyện khỏe mạnh (độ cực đại trung bình là 8,4/5,5 mmHg). Trong khi sự giảm này bình thường chỉ có hậu quả không đáng kể đối với phần lớn bệnh nhân, nhưng dù sao trước khi kê đơn sildenafil, thầy thuốc phải cân nhắc cẩn thận với những bệnh nhân có bệnh về tim mạch xem họ có thể không chịu được tác dụng dẫn mạch này, nhất là lại kết hợp với việc quan hệ tình dục.

Những bệnh nhân có những trạng thái bệnh lý sau đây có thể đặc biệt nhạy cảm với các thuốc dẫn mạch, trong đó có sildenafil: các bệnh nhân mà đường tổng máu ra từ thất trái bị nghẽn (như hẹp động mạch chủ, hẹp phần dưới động mạch chủ do phì đại không rõ nguyên nhân) và những bệnh nhân mà hệ tự động điều hòa huyết áp bị hư hại nặng.

Khi dùng cùng với chất ức chế protease ritonavir (là một chất ức chế CYP 3A4 mạnh), làm tăng đáng kể nồng độ sildenafil trong huyết thanh, cho nên không khuyến nghị dùng kết hợp sildenafil với ritonavir.

Sildenafil có tính chất gây dẫn mạch, nên gây hạ huyết áp nhẹ và trong thời gian ngắn.

Trước khi kê đơn dùng sildenafil, thầy thuốc phải xem xét cẩn thận là bệnh nhân với trạng thái bệnh đang có, có thể bị ảnh hưởng mạnh do tác dụng dẫn mạch này không, thí dụ như với những bệnh nhân hạ huyết áp khi nằm (huyết áp 90/50), những bệnh nhân thiếu hụt thể dịch, những bệnh nhân nghẽn mạch đưa máu ra từ thất trái, hay rối loạn chức năng tự động.

Các chất gây dẫn mạch phổi có thể làm nặng lên đáng kể tình trạng bệnh tim mạch ở những bệnh nhân nghẽn tĩnh mạch phổi (PVOD). Vì không có những dữ liệu lâm sàng về việc dùng sildenafil cho những bệnh nhân nghẽn tĩnh mạch phổi nên không khuyến nghị dùng sildenafil cho những bệnh nhân này. Khi thấy xuất hiện những dấu hiệu phù phổi khi dùng sildenafil, thì phải xem ngay xem có liên quan đến bệnh PVOD không.

Chưa có những dữ liệu đã được kiểm tra kỹ về tính an toàn hay về hiệu quả của sildenafil khi dùng cho những nhóm bệnh nhân kê dưới đây. Nếu cần, phải rất thận trọng trong việc kê đơn cho những bệnh nhân này:

- Những bệnh nhân trong vòng 6 tháng vừa qua đã bị nhồi máu cơ tim, đột quy hay loạn nhịp đến mức nguy hiểm đến tính mạng .
- Những bệnh nhân có bệnh động mạch vành, gây ra đau thắt ngực không ổn định.
- Những bệnh nhân tăng huyết áp (huyết áp > 170/110)
- Những bệnh nhân viêm võng mạc sắc tố (có một tỷ lệ nhỏ những bệnh nhân này có bệnh di truyền về phosphodiesterase võng mạc).
- Những bệnh nhân đang dùng liệu pháp bosentan

Những điều cần thận trọng :

Trước khi kê đơn dùng sildenafil, cần phải chú ý những điều sau :

Phải thận trọng nếu có dùng đồng thời những chất ức chế phosphodiesterase tít 5 (PDE5) với các thuốc chẹn alpha. Vì các chất ức chế PDE5, trong đó có sildenafil, và các thuốc chẹn alpha-adrenergic đều là những chất có tác dụng dẫn mạch, gây hạ huyết áp. Khi dùng sildenafil cùng với các thuốc gây dẫn mạch, có thể dự đoán sẽ có sự cộng hưởng các tác dụng trên huyết áp. Ở một số bệnh nhân, việc dùng đồng thời 2 thuốc thuộc hai họ này có thể làm giảm huyết áp một cách đáng kể, gây triệu chứng hạ huyết áp. Trong những công trình nghiên cứu tương tác thuốc giữa sildenafil với các thuốc chẹn alpha, đã có những trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng như hoa mắt, chóng mặt. Không có trường hợp choáng hay ngất xảy ra trong những công trình nghiên cứu này. Cần phải chú ý là tính an toàn của việc dùng đồng thời các chất ức chế PDE5 với các chất chẹn alpha chịu ảnh hưởng của nhiều thông số khác, như vấn đề giảm thể tích nội mạch, và việc dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp.

Phải dùng sildenafil một cách thận trọng đối với những bệnh nhân mà dương vật có cấu tạo dị dạng (như gãy góc, xơ hóa thể hang hay bệnh Peyronie), hay những bệnh nhân có những trạng thái, những hoàn cảnh có thể gây đau dương vật khi cương cứng (như thiếu máu tế bào hình lưỡi liềm, đa u tủy hay bệnh bạch cầu). Trong trường hợp có sự cố dương vật cương cứng lâu hơn 4 giờ, bệnh nhân cần được đưa tới bệnh viện để giải quyết. Nếu hiện tượng cương cứng gây đau (cương cứng gây đau lâu hơn 6 giờ) mà không được điều trị ngay, thì có thể tổn thương mô dương vật và có thể mất vĩnh viễn khả năng giao hợp.

Thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc vì thuốc có thể gây choáng váng, giảm thị lực.

Thông tin cho bệnh nhân:

Các thầy thuốc phải bàn bạc với bệnh nhân việc chống chỉ định dùng sildenafil khi dùng thường xuyên và/hoặc khi dùng từng đợt gián đoạn các nitrat hữu cơ.

Sildenafil cũng được đưa ra thị trường dưới tên thương mại là Viagra®, chỉ định dùng cho những nam giới bị rối loạn chức năng cương cứng.

Các thầy thuốc cũng phải cảnh báo cho bệnh nhân phải thông báo ngay cho bác sĩ khi đột ngột thấy mất thị giác ở một hoặc cả 2 mắt khi dùng các chất ức chế PDE5 nói chung, trong đó có sildenafil. Đã xảy ra những hiện tượng có thể là dấu hiệu của bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không có nguyên nhân viêm động mạch trước (NAION), bệnh này là nguyên nhân gây giảm thị lực, kể cả mất vĩnh viễn thị lực, được báo cáo, tuy hiếm gặp, sau khi đưa các chất ức chế PDE5 nói chung ra thị trường, trong khi dùng chúng để điều trị rối loạn chức năng cương cứng ở nam giới. Không thể xác định những sự cố đó có liên quan trực tiếp đến việc dùng các chất ức chế PDE5 hay là do những yếu tố khác. Các thầy thuốc cũng cần bàn bạc với bệnh nhân là có tăng nguy cơ xảy ra NAION ở những bệnh nhân đã từng bị NAION ở một mắt, dù có do dùng các thuốc dẫn mạch như các chất ức chế PDE5 hay không.

Thầy thuốc cũng cần cảnh báo các bệnh nhân phải đến gặp ngay bác sĩ khi thấy giảm đột ngột hoặc mất thị lực khi dùng các chất ức chế PDE5 nói chung, trong đó có sildenafil. Những sự cố này, có thể kèm với hiện tượng ù tai và choáng váng, đã được gặp trong thời gian điều trị với các chất ức chế PDE5, kể cả sildenafil. Cũng không thể xác định những sự cố này có liên quan trực tiếp đến việc dùng các chất ức chế PDE5 hay là do những yếu tố khác.

Tác dụng của thuốc lên khả năng lái xe hay điều khiển máy móc:

Thận trọng khi lái xe hoặc điều khiển máy móc vì thuốc có thể gây choáng váng, giảm thị lực.

Quá liều:

Trong những công trình nghiên cứu trên người tình nguyện với liều đơn nhất tới 800 mg, thì các tác dụng phụ giống như khi dùng với liều thấp hơn, nhưng tỷ lệ xuất hiện nhiều hơn và mức độ nghiêm trọng hơn. Dùng một liều đơn nhất 200 mg, thì tỷ lệ gặp các tác dụng phụ (nhức đầu, bốc hỏa, chóng mặt, khó tiêu, xung huyết ở mũi, thị giác bị giảm) tăng lên.

Trong trường hợp quá liều, các liệu pháp điều trị nâng đỡ tiêu chuẩn cần được thực hiện nếu cần. Việc chạy thận nhân tạo không đẩy nhanh được sự đào thải sildenafil, vì chất này liên kết với các protein của huyết tương và không đào thải qua nước tiểu.

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ < 30°C, tránh ẩm. Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Hạn sử dụng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc đã hết hạn sử dụng ghi trên bao bì.

Trình bày: Hộp 5 hộp nhỏ x 1 vỉ x 4 viên.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở sản xuất

Tên và địa chỉ nhà sản xuất: M/s. HETERO LABS LIMITED

Địa chỉ: Unit-V, Sy. No.410&411, APIICSEZ Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District – 509301, Ấn-độ.

Giám đốc cơ sở sản xuất:



Mr. M. Srinivas Reddy



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng