

Rx **SILDENAFIL 100 mg**

1. Tên thuốc: SILDENAFIL 100 mg

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.”

3. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim SILDENAFIL 100 mg chứa:

Thành phần hoạt chất:

Sildenafil (Dưới dạng sildenafil citrat 140,48 mg) 100 mg

Thành phần tá dược:

Avicel 101, dicalci phosphat, PVP K30, natri croscarmellose, magnesi stearat, aerosil, HPMC 606, PEG 6000, maltodextrin, talc, titan dioxyd, indigo carmin lake vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén dài, bao phim màu xanh, một mặt nhẵn, một mặt có vạch ngang ở giữa, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

- Sildenafil dùng để điều trị các tình trạng rối loạn cương dương ở nam giới, 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.

6. Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng: Dùng đường uống. Nếu dùng sildenafil cùng với thức ăn, thời gian khởi phát tác dụng có thể bị chậm lại so với khi đói.

Liều dùng:

- **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 xuống 25 mg. Liều khuyến cáo tối đa là 100 mg, số lần dùng tối đa là 1 lần mỗi ngày.

- **Đối với người già:**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

- **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). Dựa trên khả năng dung nạp và tác dụng của thuốc, liều có thể được tăng lên từng bước từ 50 mg đến 100 mg khi cần thiết.

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác:

Ngoại trừ ritonavir không được khuyến cáo dùng đồng thời với sildenafil (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**), nên cân nhắc dùng liều khởi đầu là 25 mg ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế trong quá trình điều trị, bệnh nhân nên được điều trị ổn định khi dùng các thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu trị liệu với sildenafil. Thêm vào đó, nên cân nhắc dùng sildenafil với liều 25 mg khi khởi đầu điều trị (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Đối với trẻ em:

Không dùng sildenafil cho trẻ em dưới 18 tuổi.

7. Chống chỉ định:

- Chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân dị ứng với bất kì 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 oxide, các nitrat hữu cơ hay những nitrit hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Chống chỉ định dùng đồng thời các chất ức chế PDE5, bao gồm sildenafil với các chất kích thích guanylate cyclase, chẳng hạn như riociguat, vì nó có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.
- Không nên sử dụng các chất điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil cho nam giới không có hoạt động tình dục (ví dụ bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nặng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).
- Sildenafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị lực một mắt do bệnh lý thần kinh thị giác không do thiếu máu cục bộ vùng động mạch (NAION), bất kể có liên quan hay không với việc tiếp xúc với chất ức chế PDE5 trước đó.
- Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu ở những nhóm bệnh nhân sau và do đó việc sử dụng thuốc bị chống chỉ định: suy gan nặng, hạ huyết áp (<90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim và thoái hóa võng mạc do di truyền, rối loạn như viêm võng mạc sắc tố.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Không sử dụng sildenafil cho phụ nữ.
- 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.
- 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.
- Không nên dùng các thuốc điều trị rối loạn cương dương ở nam giới được khuyến không nên hoạt động tình dục.
- Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp thoáng qua

(xem mục **Đặc tính dược lực học**). Trước khi kê đơn, bác sĩ 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) là những bệnh nhân có tăng miễn cảm với các yếu tố giãn mạch.

- Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat (xem mục **Chống chỉ định**).

- 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 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. Các biến cố khác được báo cáo xảy ra từ vài giờ đến vài ngày sau khi dùng sildenafil và có quan hệ 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.

- 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 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 liềm, bệnh đa u tuyến, 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.

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

- Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch, một bệnh hiếm gặp và là nguyên nhân gây giảm thị lực hoặc mất thị lực, được báo cáo hiếm gặp trong quá trình lưu hành khi sử dụng với các thuốc ức chế phosphodiesterase nhóm 5 (PDE5), bao gồm sildenafil. Trong trường hợp mất thị lực đột ngột, cần khuyên bệnh nhân ngừng dùng sildenafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay.

- Không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

- Cần thận trọng khi chỉ định sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc huỷ α giao cảm vì chỉ định đồng thời có thể dẫn tới hạ huyết áp triệu chứng ở những bệnh nhân nhạy cảm (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Điều này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân nên điều trị ổn định huyết động khi dùng các thuốc huỷ α giao cảm trước khi bắt đầu trị liệu bằng sildenafil. Nên cân nhắc bắt đầu điều trị bằng sildenafil ở các liều thấp (xem mục **Liều dùng, cách**

dùng). Thêm vào đó, bác sĩ cần khuyên bệnh nhân những việc cần làm trong trường hợp có các triệu chứng của hạ huyết áp tư thế.

- Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil có ảnh hưởng tới khả năng chống ngưng kết 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, vì vậy cần thận trọng ở những bệnh nhân này.

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

- Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và thích hợp trên phụ nữ có thai và cho con bú.
- Không có tác dụng phụ liên quan nào được tìm thấy trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ sau khi uống sildenafil.

10. Ảnh hưởng đến khả năng lái xe, vận hành máy móc:

- Sildenafil có thể ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- 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.

11. Tương tác, tương kỵ của 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 ketoconazole, erythromycin, cimetidine) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil. Mặc dù không ghi nhận sự gia tăng các tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này nhưng khi dùng đồng thời sildenafil với các chất ức chế CYP3A4 nên cân nhắc liều khởi đầu 25 mg.

- Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV ritonavir (500 mg, dùng 2 lần/ngày), một chất ức chế mạnh P450, đã làm tăng C_{max} của sildenafil lên tới 300% (gấp 4 lần) và tăng AUC trong huyết tương lên tới 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 phù hợp với tác động rõ rệt của ritonavir lên các cơ chất của P450. Sildenafil đã không có ảnh hưởng nào tới dược động học của ritonavir. Dựa trên các kết quả dược động học này, không nên dùng đồng thời sildenafil với ritonavir (xem mục **Liều dùng, cách dùng**) và **trong mọi trường hợp liều tối đa sildenafil không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.**

- Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir (1200 mg, dùng 3 lần/ngày), một chất ức chế mạnh P450, đã làm tăng C_{max} của sildenafil lên tới 140% và tăng AUC trong huyết tương lên tới 210%. Sildenafil không ảnh

hưởng đến dược động học của saquinavir. Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazole và itraconazole sẽ có tác dụng lớn hơn.

- Erythromycin (500 mg, dùng 2 lần/ngày trong 5 ngày) là một tác nhân ức chế trung bình CYP3A4, khi dùng đồng thời với liều đơn 100 mg sildenafil, đã làm tăng AUC lên tới 182%.

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

- Cimetidin (800 mg), một tác nhân ức chế cytochrom P450 và ức chế không đặc hiệu CYP3A4, khi dùng đồng thời với sildenafil (50 mg) sẽ làm tăng nồng độ của sildenafil trong huyết tương lên 56% trên những người tình nguyện khỏe mạnh.

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

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

- Dữ liệu dược động học trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamide, warfarin, phenytoin), ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng), thuốc lợi tiểu thiazid, thuốc lợi tiểu quai và tiết kiệm kali, các chất ức chế men chuyển angiotensin (ACE), các thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc các chất cảm ứng chuyển hóa CYP450 (rifampicin, barbiturat) đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil. 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 (125 mg, 2 lần/ngày) với sildenafil ở trạng thái ổn định (80 mg, 3 lần/ngày) dẫn đến việc giảm AUC và C_{max} của sildenafil tương ứng là 62,6% và 55,4%. Việc dùng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, như rifampin, được cho là sẽ làm giảm nồng độ sildenafil trong huyết tương nhiều hơn.

- Nicorandil là sự kết hợp giữa chất hoạt hóa kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat có khả năng dẫn đến tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

Ảnh hưởng của sildenafil đối với các thuốc khác:

Các nghiên cứu in vitro:

- Sildenafil là một tác nhân ức chế yếu các cytochrom P450 phân nhóm 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Do sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ $1 \mu M$, nên sildenafil sẽ không làm thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

- Không có dữ liệu về sự tương tác của sildenafil và các chất ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophylline hoặc dipyridamole.

Các nghiên cứu in vivo:

- 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

oxide, các nitrat hữu cơ hay nitrit hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào (xem mục **Chống chỉ định**).

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

- 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. Điều này có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil (Xem mục **Liều dùng, cách dùng** và mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Trong ba nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc - thuốc, thuốc huyết áp giao cảm doxazosin (4mg và 8mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg, hoặc 100 mg) được chỉ định đồng thời cho các bệnh nhân bước đầu tiên 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 7/7 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 tolbutamide (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 acetyl salicylic acid (150 mg).

- Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của rượu trên những người tình nguyện khỏe mạnh với nồng độ tối đa trung bình là 0,08% (80 mg/dL).

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

- 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% C_{max} của bosentan (125 mg, 2 lần/ngày).

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

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 phản ứng có hại được báo cáo phổ biến 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, nóng bừng, rối loạn thị giác, tím tái và mờ mắt. 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 dưới đây.

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ và $< 1/1000$)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh			Viêm mũi	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ Giảm xúc giác	Tai biến mạch máu não Cơn thiếu máu não thoáng qua Động kinh* Động kinh tái phát* Ngất
Rối loạn mắt		Biến dạng màu sắc trực quan** Loạn thị Mờ mắt	Rối loạn tiết nước mắt*** Đau mắt Sợ ánh sáng Hoa mắt Loạn sắc thị Sung huyết mắt Chói mắt Viêm kết mạc	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION)* Phù mắt Sung mắt Khô mắt Mỏi mắt Lóa mắt Chứng thấy sắc vàng Chứng thấy sắc đỏ Rối loạn mắt Xung huyết kết mạc Ngứa mắt Cảm giác bất thường ở mắt Phù mí mắt
Rối loạn tai và mê cung			Chóng mặt Ù tai	Điếc
Rối loạn tim			Nhịp tim nhanh Đánh trống ngực	Đột tử do tim* Nhồi máu cơ tim Rối loạn nhịp thất* Rung tâm nhĩ Đau thất ngực không ổn định

Rối loạn mạch máu		Cơn nóng bừng Cơn 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 hệ tiêu hóa		Buồn nôn, khó tiêu	Chứng trào ngược dạ dày thực quản Đau bụng trên Khô miệng	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 thận và tiết niệu			Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh dục và vú				Cương dương không mong muốn* Tăng cương dương
Các rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc			Đau ngực Mệt mỏi Cảm giác nóng	Cáu gắt
Kết quả kiểm tra/xét nghiệm			Tăng nhịp tim	

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

** Biến dạng màu sắc trực quan: Chloropsia, Chromatopsia, Cyanopsia, Erythropsia và Xanthopsia.

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

13. 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 xuất gặp và mức độ thì tăng lên. Liều 200 mg không làm tăng hiệu quả những tăng tỉ lệ các phản ứng có hại (nhức đầu, đỏ bừng, chóng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, thay đổi thị lực).

Trong trường hợp quá liều, yêu cầu phải có các biện pháp hỗ trợ phù hợp. Thảm phân thận không làm tăng độ thanh thải vì sildenafil gắn mạnh với protein huyết tương và không bị thải trừ qua nước tiểu.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ x 4 viên nén bao phim, 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

15. Đặc tính dược lực học:

- Nhóm được lý: Tiết niệu, thuốc dùng trong rối loạn cương dương.

- Mã ATC: G04BE03

Sildenafil là muối citrate của sildenafil, dùng đường uống để điều trị rối loạn cương dương. Trong môi trường tự nhiên, tức là với kích thích tình dục, nó phục hồi chức năng cương dương bị suy giảm bằng cách tăng lưu lượng máu đến dương vật.

Cơ chế sinh lý chịu trách nhiệm cho sự cương cứng của dương vật liên quan đến việc giải phóng nitric oxide (NO) ở thể hang trong suốt quá trình kích thích tình dục. Sau đó NO hoạt hoá enzym guanylate cyclase, enzym này làm tăng nồng độ của cyclic guanosine monophosphate (cGMP), từ đó làm giãn cơ trơn mạch máu của thể hang và cho phép dòng máu chảy vào.

Sildenafil là một chất ức chế mạnh và có chọn lọc đối với phosphodiesterase đặc hiệu type 5 (PDE5) trong thể hang. 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 so với PDE6. Ở liều khuyến cáo tối đa, có độ chọn lọc gấp 80 lần so với PDE1 và hơn 700 lần đối với PDE2, PDE3, PDE4 và PDE7-PDE11.

Tác dụng chọn lọc trên PDE5 mạnh gấp 4000 lần so với PDE3, điều này rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp của tim.

16. 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. 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. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình khoảng 41% (dao động từ 25 - 63%). Sau khi uống sildenafil, diện tích dưới đường cong AUC và C_{max} tăng tương ứng với liều vượt quá khoảng liều khuyến cáo (25 - 100 mg).

Khi dùng sildenafil cùng với thức ăn làm giảm khả năng hấp thu với thời gian giảm trung bình T_{max} là 60 phút, và C_{max} giảm trung bình 29%.

- *Phân phối:*

Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (V_d) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô. Sau một liều uống duy nhất 100 mg, tổng nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương của sildenafil khoảng 440 ng/mL (CV 40%). Sildenafil và chất chuyển hoá ở vòng tuần hoàn lớn của nó là N-desmethyl gắn tới 96% vào protein huyết tương, do đó nồng độ tối

đa trong huyết tương đối với sildenafil là 18 ng/mL (38 nM). Việc gắn vào protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ tổng của nó.

Nồng độ của sildenafil trong tinh dịch của những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống thuốc 90 phút là nhỏ hơn 0,0002% liều sử dụng (trung bình 188 ng).

- Chuyển hóa:

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

Các chất chuyển hóa 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 già:

Trên những người già khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên), độ thanh thải của sildenafil giảm đi, kết quả là nồng độ sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethyl trong huyết tương cao hơn khoảng 90% so với nồng độ những chất này ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh (từ 18 - 45 tuổi). Do sự gắn kết sildenafil vào protein huyết tương phụ thuộc vào tuổi, nồng độ tự do của sildenafil trong huyết tương tăng tương ứng khoảng 40%.

- Người suy thận:

Trên những người suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin = 30 - 80 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 AUC (100%) và C_{max} (88%) so với người ở cùng độ tuổi nhưng không bị suy thận. Thêm vào đó, các giá trị AUC và C_{max} 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 AUC (85%) và C_{max} (47%) so với người không bị suy gan ở cùng độ tuổi (xem mục **Cách dùng, liều dùng**). Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh C) chưa được nghiên cứu.

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

<https://vnras.com/>

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

18. Tên, địa chỉ, biểu tượng của cơ sở sản xuất:



Công ty Cổ phần Dược Trung ương 3

115 Ngô Gia Tự - Phường Hải Châu 1 - Quận Hải Châu - Thành phố Đà Nẵng

