



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Không được uống chỉ dùng theo đơn thuốc

POWERGRA QUICK

“ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Sildenafil.....100 mg
(dưới dạng Sildenafil citrate.....140,48 mg)

Thành phần tá dược:

Microcrystalline cellulose PH 102, lactose spray dried, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, talc, magnesium stearate, hypromellose 15cps, polyethylene glycol 6000, titanium dioxide, ponceaulake, brilliant lake.

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu xanh, hình tròn, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Sildenafil được chỉ định ở nam giới trưởng thành bị 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.

Để sildenafil có hiệu quả cần phải có kích thích tình dục kèm theo.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Liều dùng:

Đối với người lớn

Liều khuyến cáo là 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 100 mg hoặc giảm tới mức 25 mg. Liều khuyến cáo tối đa là 100 mg, số lần dùng tối đa là 1 lần mỗi ngày. Nếu dùng sildenafil cùng với thức ăn, thời điểm khởi phát tác dụng có thể bị trì hoãn so với dùng thuốc lúc đói (xem phần *Đặc tính dược động học*).



Đối với người cao tuổi

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

Đối với bệnh nhân suy thận

Các trường hợp suy thận nhẹ hoặc trung bình (độ thanh thải creatinine = 30 – 80 ml/phút) thì không cần điều chỉnh liều.

Các trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút) thì liều nên dùng là 25 mg vì độ thanh thải của sildenafil bị giảm ở những bệnh nhân này. Dựa trên sự dung nạp và tác dụng của thuốc, liều có thể tăng dần lên 50 mg đến 100 mg khi cần thiết.

Đối với bệnh nhân suy gan

Liều nên dùng là 25 mg vì độ thanh thải của sildenafil bị giảm ở những bệnh nhân suy gan (ví dụ bệnh xơ gan). Dựa trên sự dung nạp và tác dụng của thuốc, liều có thể tăng dần lên 50 mg đến 100 mg khi cần thiết.

Đối với trẻ em

Không dùng sildenafil cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác

Ngoại trừ ritonavir không được khuyến dùng đồng thời với sildenafil (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) thì liều khởi đầu nên dùng là 25 mg ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4 (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Để hạn chế nguy cơ hạ huyết áp tư thế trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc chẹn alpha, 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 việc bắt đầu dùng sildenafil với liều 25 mg (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định sử dụng thuốc trong các trường hợp:

Quá mẫn với sildenafil hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Dựa trên các tác dụng đã biết trên chu trình oxide nitric/cGMP (xem phần *Đặc tính dược lực học*), sildenafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng những chất cung cấp nitric oxid (như amyl nitrit) hoặc các nitrat dưới mọi hình thức.

Chống chỉ định dùng đồng thời các tác nhân ức chế PDE5, bao gồm sildenafil, với chất kích thích guanylate cyclase, như riociguat, do có khả năng gây ra hạ huyết áp triệu chứng (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Không nên sử dụng các thuốc điều trị rối loạn cương dương (kể cả sildenafil) ở nam giới được khuyến không nên hoạt động tình dục (chẳng hạn như bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nặng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).



Chống chỉ định dùng sildenafil ở những bệnh nhân bị mất thị lực một bên mắt vì bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), bất kể biến cố này có liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế PDE5 trước đó hay không (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Chống chỉ định sử dụng sildenafil ở các nhóm bệnh nhân sau do chưa được nghiên cứu: suy gan nặng, hạ huyết áp (huyết áp < 90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim không lâu trước đó và các rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền đã biết như viêm võng mạc sắc tố (một số ít trong những bệnh nhân này có rối loạn di truyền về phosphodiesterase võng mạc).

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phải khai thác tiền sử và khám lâm sàng cẩn thận để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định những nguyên nhân tiềm ẩn trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.

Yếu tố nguy cơ tim mạch

Vì có thể có một số nguy cơ tim mạch liên quan tới hoạt động tình dục nên trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị rối loạn cương dương nào, bác sĩ cần chú ý tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Sildenafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua (xem phần *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 giãn mạch này và đặc biệt khi có thêm hoạt động tình dục. Những bệnh nhân có cản trở dòng chảy thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn) hay mắc hội chứng teo đa hệ thống hiếm gặp (syndrome of multiple system atrophy) là những bệnh nhân có tăng mẫn cảm với các yếu tố giãn mạch, biểu hiện bằng sự suy giảm trầm trọng khả năng khống chế huyết áp tự động.

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

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột tử liên quan tới bệnh 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 trong quá trình lưu hành sử dụng sildenafil. Hầu hết nhưng không phải tất cả các bệnh nhân trên đều 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. 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.

Chứng cương đau dương vật

Cần thận trọng khi kê đơn các thuốc điều trị rối loạn cương dương (kể cả sildenafil) cho những bệnh nhân có các biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gập góc, bệnh xơ hoá thể hang, hay bệnh Peyronie), những bệnh nhân có bệnh lý dễ gây cương đau dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu).

Đã có báo cáo về tình trạng cương dương kéo dài và cương đau dương vật khi sử dụng sildenafil sau khi thuốc được lưu hành. Trong trường hợp cương dương kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân cần đến cơ sở y tế để điều trị ngay lập tức. Nếu cương dương không được điều trị ngay có thể dẫn đến mô dương vật bị phá hủy và mất khả năng vĩnh viễn.



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

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 phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu, vì vậy các kết hợp điều trị này không được khuyến khích.

Ảnh hưởng lên thị lực

Đã ghi nhận các trường hợp khiếm khuyết thị lực có liên quan đến sử dụng sildenafil và các thuốc ức chế PDE5 khác (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), một bệnh hiếm gặp, đã được báo cáo một cách tự phát và trong một nghiên cứu quan sát liên quan đến việc dùng sildenafil và các thuốc ức chế PDE5 khác (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Trong trường hợp mất thị lực đột ngột, cần khuyên bệnh nhân ngừng dùng sildenafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay (xem phần *Chống chỉ định*).

Sử dụng đồng thời với ritonavir

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

Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn alpha

Cần thận trọng khi chỉ định sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha vì sử dụng đồng thời có thể dẫn tới hạ huyết áp triệu chứng ở những bệnh nhân nhạy cảm (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Tình trạng này rất 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 chẹn alpha trước khi bắt đầu trị liệu bằng sildenafil. Nên cân nhắc bắt đầu điều trị bằng sildenafil với liều 25 mg (xem phần *Cách dùng, liều 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.

Tác động lên sự chảy máu

Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil làm tăng tác dụng chống ngưng kết tiểu cầu của natri nitroprusid (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 dạ dày tá tràng tiến triển, vì vậy chỉ nên dùng sildenafil cho những bệnh nhân này sau khi đã đánh giá cẩn thận lợi ích – nguy cơ.

Cảnh báo tá dược

Do thuốc có lactose vì vậy thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân có tăng galactose máu bẩm sinh hoặc kém hấp thu glucose và galactose, hoặc có hội chứng thiếu hụt enzym lactase (bệnh chuyển hóa hiếm gặp).

Thuốc có chứa tá dược màu Ponceau lake có thể gây các phản ứng dị ứng.

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

Không dùng sildenafil cho phụ nữ.



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

Không có tác dụng không mong muốn nào có liên quan được tìm thấy trong các nghiên cứu về sinh sản ở chuột và thỏ sau khi dùng sildenafil đường uống.

Sau khi dùng liều đơn 100 mg sildenafil đường uống ở những người tình nguyện khỏe mạnh không thấy có ảnh hưởng nào lên tính chuyển động hoặc hình thái tinh trùng (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

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

Sildenafil có thể có 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.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến sildenafil

Các nghiên cứu in vitro

Chuyển hóa sildenafil diễn ra chủ yếu bởi các phân nhóm cytochrome 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 thông qua các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy, khi dùng đồng thời sildenafil với các tác nhân ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, erythromycin, cimetidine) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil. Mặc dù không thấy có sự tăng tỷ lệ tác dụng không mong muốn ở những bệnh nhân này, nhưng khi dùng đồng thời sildenafil với tác nhân ức chế CYP3A4, nên cân nhắc dùng 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 sildenafil đơn độc. Điều này phù hợp với tác động rõ rệt của ritonavir lên các cơ chất của P450. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của ritonavir. Dựa trên các kết quả dược động học này, không nên dùng đồng thời sildenafil và ritonavir (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*) và trong mọi trường hợp, liều dùng sildenafil tối đa không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

Việc dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir (1200 mg dùng 3 lần/ngày), cũng là một tác nhân gây ức chế CYP3A4, đã làm tăng C_{max} của sildenafil lên tới 140% và tăng AUC lên tới 210%. Sildenafil không ảnh hưởng đến



được đồng thời của saquinavir (xem mục *Cách dùng, liều dùng*). Các tác nhân ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazole và itraconazole sẽ có những ảnh hưởng lớn hơn.

Việc dùng đồng thời erythromycin (500 mg, dùng 2 lần/ngày trong 5 ngày), một tác nhân ức chế trung bình CYP3A4, với liều đơn 100 mg sildenafil, đã làm tăng diện tích dưới đường cong sildenafil (AUC) lên tới 182%. Trên những 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.

Cimetidine (800 mg), một tác nhân ức chế cytochrome 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 ép bưởi là chất ức chế CYP3A4 yếu chuyển hóa ở thành ruột và có thể làm tăng nhẹ nồng độ sildenafil trong huyết tương.

Liều đơn các thuốc kháng acid (magnesi hydroxide, nhôm hydroxide) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể không được thực hiện cho tất cả các thuốc nhưng phân tích dược động học theo quần thể cho thấy dược động học của sildenafil không bị ảnh hưởng khi điều trị phối hợp với các thuốc ức chế CYP2C9 (như tolbutamide, warfarin, phenytoin), các thuốc ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng), thuốc lợi tiểu thiazide và các thuốc lợi tiểu liên quan, thuốc lợi tiểu quai và tiết kiệm kali, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenoceptor, tác nhân gây cảm ứng chuyển hóa CYP450 (như rifampicin, các barbiturate). Trong một nghiên cứu trên những tình nguyện viên nam 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) đã 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 kết hợp của chất hoạt hóa kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat nên có khả năng gây ra tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

Ảnh hưởng của sildenafil đến các thuốc khác

Các nghiên cứu in vitro

Sildenafil là một thuốc ức chế yếu các cytochrome 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 khó có khả năng làm thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

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

Các nghiên cứu in vivo

Dựa trên các tác dụng đã biết trên chu trình oxide nitric/cGMP (xem phần *Đặc tính dược lực*



học), sildenafil đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil ở những bệnh nhân đang dùng các chất cung cấp nitric oxid hoặc các nitrat dưới mọi hình thức (xem phần *Chống chỉ định*).

Riociguat: Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy khả năng làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp toàn thân khi sử dụng kết hợp thuốc ức chế PDE5 với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Chưa có bằng chứng về tác động lâm sàng có lợi của dạng phối hợp này trên các đối tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả sildenafil (xem phần *Chống chỉ định*).

Sử dụng đồng thời sildenafil trên những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số người nhạy cảm. Tình trạng này rất có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Trong 3 nghiên cứu đặc hiệu về tương tác thuốc - thuốc, thuốc chẹn alpha doxazosin (4 mg và 8 mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg, hoặc 100 mg) được chỉ định đồng thời cho các bệnh nhân bước lành tiền liệt tuyến (BPH) 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 có triệu chứng. Các báo cáo này bao gồm chóng mặt và choáng váng, 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 gây ra bởi acetyl salicylic acid (150 mg).

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

Các nhóm thuốc chống tăng huyết áp (thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, các thuốc hạ huyết áp (thuốc giãn mạch và thuốc ức chế trung tâm (centrally-acting), thuốc chẹn adrenergic neuron, thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn thụ thể alpha-adrenoceptor): không thấy có sự khác biệt về tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân dùng phối hợp với sildenafil so với điều trị bằng giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, khi dùng đồng thời sildenafil (100 mg) và amlodipine 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. Việc hạ thêm huyết áp này có mức độ tương tự như khi dùng sildenafil đơn độc trên những người tình nguyện khoẻ mạnh.

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

Ở nam giới tình nguyện khoẻ mạnh, 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).



Việc thêm một liều sildenafil vào phối hợp sacubitril/valsartan ở bệnh nhân tăng huyết áp đã được điều trị ổn định có liên quan đến việc hạ huyết áp nhiều hơn đáng kể so với chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân đang điều trị với sacubitril/valsartan.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn của sildenafil được thiết lập dựa trên 9.570 bệnh nhân trong 74 nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là nhức đầu, đỏ bừng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, chóng mặt, buồn nôn, nóng bừng, rối loạn thị giác, chứng nhìn xanh và nhìn mờ.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Bảng dưới đây liệt kê các tác dụng không mong muốn quan trọng về mặt y tế và từ các thử nghiệm lâm sàng, với tỷ lệ cao hơn giả dược được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa xác định (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ và $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ và $< 1/1.000$)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng			Viêm mũi	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ, giảm cảm giác	Tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, động kinh*, động kinh tái phát*, ngất
Rối loạn mắt		Biến đổi màu sắc thị giác**, rối loạn thị giác, nhìn mờ	Rối loạn tiết nước mắt***, đau mắt, chứng sợ ánh sáng, chứng loá mắt, sung huyết mắt, chói mắt, viêm kết mạc	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION)*, tắc mạch máu võng mạc*, xuất huyết



				võng mạc, bệnh võng mạc do xơ cứng động mạch, rối loạn võng mạc, bệnh tăng nhãn áp, khiếm khuyết thị trường, nhìn đôi, giảm thị lực, cận thị, thị lực suy nhược, thủy tinh thể nổi, rối loạn mỏng mắt, giãn đồng tử, nhìn thấy quầng sáng, phù mắt, sưng mắt, rối loạn mắt, sung huyết kết mạc, kích ứng mắt, cảm giác bất thường ở mắt, phù mí mắt, đổi màu củng mạc
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>			Chóng mặt, ù tai	Điếc
<i>Rối loạn tim</i>			Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Đột tử do bệnh tim*, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp thất*, rung tâm nhĩ, đau thắt ngực không ổn định
<i>Rối loạn mạch máu</i>		Đỏ bừng mặt, nóng bừng	Tăng huyết áp, hạ huyết áp	
<i>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</i>		Nghẹt mũi	Chảy máu cam, tắc xoang	Khan họng, phù mũi, khô mũi
<i>Rối loạn tiêu hoá</i>		Buồn nôn, khó tiêu	Chứng trào ngược dạ dày thực quản, nôn mửa, đau bụng trên, khô miệng	Giảm xúc giác miệng
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			Phát ban	Hội chứng Stevens-Johnson (SJS)*, Hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)*



Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết			Đau cơ, đau đầu chi	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ sinh sản và vú				Xuất huyết dương vật, chứng cương đau dương vật*, xuất tinh máu, tăng cương cứng
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 được báo cáo trong quá trình giám sát sau khi thuốc lưu hành.

** Biến đổi màu sắc thị giác: chứng mù lục, loạn sắc thị, chứng nhìn xanh, chứng nhìn đỏ, chứng nhìn vàng.

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

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

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 hơn, nhưng tần suất gặp và mức độ nghiêm trọng thì tăng lên. Liều 200 mg không làm tăng hiệu quả nhưng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn (đau đầu, đỏ bừng mặt, chóng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, thay đổi thị lực) lại tăng lên.

Xử trí

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.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tiết niệu; Thuốc dùng trong rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04B E03

Cơ chế tác dụng



Sildenafil là thuốc điều trị rối loạn cương dương đường uống. Khi dùng thuốc kèm theo sự kích thích tình dục, thuốc sẽ phục hồi chức năng cương dương bị suy giảm bằng cách tăng lưu lượng máu đến dương vật.

Cơ chế sinh lý cương dương kéo theo sự giải phóng nitric oxide (NO) ở thể hang trong suốt quá trình kích thích tình dục. Sau đó NO hoạt hoá men guanylat cyclase, men này làm tăng nồng độ của cGMP từ đó làm giãn cơ trơn mạch máu của thể hang và cho phép dòng máu chảy vào.

Sildenafil có tác dụng ức chế mạnh và chọn lọc phosphodiesterase đặc hiệu typ 5 (PDE5) trong thể hang, trong đó PDE5 chịu trách nhiệm phân hủy cGMP. Sildenafil có tác dụng ngoại vi đối với sự cương cứng. Sildenafil không có tác dụng làm giãn trực tiếp trên thể hang phân lập của người nhưng có khả năng tăng cường tác dụng làm giãn của NO trên mô này. Khi chu trình NO/cGMP được kích hoạt, như khi xảy ra kích thích tình dục, sự ức chế PDE5 của sildenafil dẫn đến tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Vì vậy, cần phải kích thích tình dục để sildenafil có thể tạo ra những tác dụng dược lý có lợi như mong muốn.

Đặc tính dược lực học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sildenafil ức chế chọn lọc PDE5, chất tham gia vào quá trình cương cứng. Tác dụng của sildenafil chọn lọc trên PDE5 mạnh hơn các phosphodiesterase đã được biết khác, (gấp 10 lần đối với PDE6 – chất có liên quan đến con đường dẫn truyền ánh sáng ở võng mạc. Ở liều khuyến cáo tối đa, gấp 80 lần đối với PDE1 và hơn 700 lần đối với PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 và 11). Đặc biệt, sildenafil có tác dụng chọn lọc trên PDE5 mạnh gấp 4000 lần so với PDE3, điều này rất quan trọng vì PDE3 (đồng phân phosphodiesterase cAMP đặc hiệu) là một men liên quan tới sự co bóp của tim.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Hai nghiên cứu lâm sàng được thiết kế đặc biệt để đánh giá khoảng thời gian sau khi dùng thuốc, trong thời gian đó sildenafil có thể tạo ra sự cương cứng để đáp ứng với kích thích tình dục. Một nghiên cứu đã tiến hành đo thể tích dương vật (RigiScan) trên những bệnh nhân nhịn ăn, thời gian khởi phát tác dụng trung bình đối với những người đạt được độ cương cứng ở mức 60% (dù để quan hệ tình dục) là 25 phút (trong khoảng 12 – 37 phút) khi sử dụng sildenafil. Trong một nghiên cứu RigiScan riêng biệt, sildenafil vẫn có thể tạo ra sự cương cứng đủ để đáp ứng với kích thích tình dục khoảng 4 – 5 giờ sau khi uống.

Sildenafil gây hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua và trong phần lớn các trường hợp không chuyển thành ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng. Sau khi dùng liều sildenafil 100 mg, huyết áp tâm thu giảm tối đa trung bình là 8,4 mmHg và huyết áp tâm trương giảm tối đa trung bình là 5,5 mmHg (được đo ở tư thế nằm ngửa). Sự giảm huyết áp này phù hợp với tác dụng giãn mạch của sildenafil, có thể là do nồng độ cGMP trong cơ trơn mạch máu tăng lên. Không có sự thay đổi liên quan lâm sàng trên điện tâm đồ (ECGs) ở những người tình nguyện khoẻ mạnh khi dùng các liều đơn sildenafil lên tới 100 mg đường uống.

Nghiên cứu về huyết động trên 14 bệnh nhân bị bệnh động mạch vành nặng (hẹp > 70% ít nhất là 1 động mạch vành) được dùng liều đơn 100 mg sildenafil, thấy rằng huyết áp tâm thu và tâm trương khi nghỉ ngơi giảm đi 7% và 6% so với huyết áp trước khi dùng thuốc. Huyết áp tâm thu động mạch phổi trung bình giảm đi 9%. Sildenafil không tác động tới cung lượng tim và không ảnh hưởng tới dòng chảy qua các động mạch vành bị hẹp.



Một thử nghiệm lâm sàng gắng sức, mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 144 bệnh nhân bị rối loạn cương dương và đau thắt ngực ổn định, mãn tính, những bệnh nhân này dùng thuốc đau thắt ngực thường xuyên (ngoại trừ nitrat). Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng giữa sildenafil và giả dược về khoảng thời gian đạt tới giới hạn cơn đau thắt ngực.

Sự khác nhau trong việc phân biệt màu nhẹ và thoáng qua (xanh da trời/ xanh lá cây) được phát hiện thấy ở một vài trường hợp dùng test Farnsworth – Munsell 100 hue sau 1 giờ khi dùng liều 100 mg, còn sau 2 giờ không có một ảnh hưởng nào được chứng minh. Cơ chế chính của sự thay đổi phân biệt màu có liên quan tới việc ức chế PDE6. Loại men này có nhiều ở võng mạc. Sildenafil không ảnh hưởng đến thị lực hoặc sự nhạy cảm cảm quang. Trong một nghiên cứu quy mô nhỏ có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân thoái hoá điểm vàng sớm có liên quan tới tuổi (n = 9) thì sildenafil (liều đơn, 100 mg) cho thấy không có thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trên các test thị lực (tính linh hoạt của thị lực, lưới Amsler, phân biệt màu, đèn giao thông mô phỏng phân biệt màu sắc, thị trường kẻ Humphrey và quang áp).

Sau khi dùng liều đơn sildenafil 100 mg đường uống trên những người tình nguyện khỏe mạnh không thấy có sự ảnh hưởng nào lên tính chuyển động hoặc hình thái tinh trùng (xem phần *Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai và cho con bú*).

Thông tin thêm về thử nghiệm lâm sàng

Trong các thử nghiệm lâm sàng, sildenafil được dùng cho hơn 8000 bệnh nhân ở độ tuổi 19 – 87. Bao gồm các nhóm đối tượng sau: người cao tuổi (19,9%), bệnh nhân tăng huyết áp (30,9%), đái tháo đường (20,3%), bệnh tim thiếu máu cục bộ (5,8%), tăng lipid máu (19,8%), chấn thương tủy sống (0,6%), trầm cảm (5,2%), cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo (3,7%), cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để (3,3%). Các nhóm bệnh nhân sau đây không phù hợp để đại diện hoặc bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng: bệnh nhân phẫu thuật vùng chậu, bệnh nhân sau xạ trị, bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng và bệnh nhân mắc một số bệnh tim mạch (xem phần *Chống chỉ định*).

Trong các nghiên cứu dùng liều cố định, tỷ lệ cải thiện khả năng cương cứng là 62% (với liều sildenafil 25 mg), 74% (với liều sildenafil 50 mg), và 82% (với liều sildenafil 100 mg) so sánh với kết quả 25% ở nhóm dùng giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ ngừng sử dụng sildenafil thấp và tương tự như giả dược.

Trong tất cả các thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân có ghi nhận sự cải thiện khi sử dụng sildenafil như sau: rối loạn cương dương do tâm lý (84%), rối loạn cương dương thể hỗn hợp (77%), rối loạn cương dương tự nhiên (68%), người cao tuổi (67%), đái tháo đường (59%), bệnh tim thiếu máu cục bộ (69%), tăng huyết áp (68%), cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo – TURP (61%), cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để (43%), chấn thương tủy sống (83%), trầm cảm (75%). Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil được duy trì trong các nghiên cứu dài hạn.

Trẻ em

Cơ quan quản lý Dược phẩm Châu Âu (EMA) đã miễn trừ trách nhiệm nộp các kết quả nghiên cứu liên quan đến sildenafil dùng để điều trị rối loạn cương dương trên tất cả các phân nhóm trẻ em. Xem phần *Liều dùng, cách dùng* để có thêm thông tin về việc sử dụng thuốc trên trẻ em.



13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sildenafil được hấp thu nhanh sau khi uống. Các nồng độ tối đa đạt được trong huyết tương từ 30 – 120 phút (trung bình 60 phút) được ghi nhận khi dùng thuốc lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đường uống là 41% (dao động từ 25 – 63%). Sau khi uống sildenafil, AUC và C_{max} tăng tỷ lệ thuận với liều dùng trong khoảng liều khuyến cáo (25 – 100 mg).

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

Phân bố

Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (Vd) là 105 lít, phân bố tập trung vào các mô. Sau khi uống một liều đơn 100 mg, tổng nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương của sildenafil là khoảng 440 ng/mL (CV 40%). Vì sildenafil và chất chuyển hoá ở vòng tuần hoàn lớn của nó là N-desmethyl gắn tới 96% vào protein huyết tương, điều này dẫn đến nồng độ sildenafil tự do tối đa trung bình trong huyết tương là 18 ng/mL (38 nM). Việc gắn vào protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ tổng.

Nồng độ của sildenafil trong tinh dịch của những người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng một liều đơn 100 mg sau 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. 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 là khoảng 40% nồng độ chất mẹ. Chất chuyển hóa N-desmethyl lại tiếp tục được chuyển hóa, có thời gian bán hủy là 4 giờ.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn thân của sildenafil là 41 lít/giờ với thời gian bán hủy ở 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 một số nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Trên những người cao tuổi khỏe mạnh (từ 65 tuổi trở lên), độ thanh thải của sildenafil giảm, 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 sildenafil tự do trong huyết tương tăng tương ứng khoảng 40%.

Suy thận

Trên những người tình nguyện bị suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine từ 30 –



80 mg (phút), dược động học của sildenafil không bị thay đổi sau khi dùng một liều đơn 50 mg. So với những người cùng độ tuổi không bị suy thận, AUC và C_{max} trung bình của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng tương ứng lên tới 126% và 73%. Tuy nhiên, do sự biến thiên lớn giữa các đối tượng, nên những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trên những người suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, dẫn đến mức tăng trung bình AUC và C_{max} lần lượt là 100% và 88% so với người ở cùng độ tuổi nhưng không bị suy thận. Thêm vào đó, các giá trị C_{max} và AUC của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng đáng kể lần lượt là 200% và 79% ở các đối tượng suy thận nặng và các đối tượng có chức năng thận bình thường.

Suy gan

Trên những người tình nguyện bị xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và 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 ở cùng độ tuổi. Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân suy gan nặng chưa được nghiên cứu.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có nguy cơ đặc biệt nào trên người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản và phát triển.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ (Alu/Alu) x 4 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS

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



CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA

112 Trần Hưng Đạo – P. Phạm Ngũ Lão – Q.1 – TP. Hồ Chí Minh – Việt Nam

ĐT: 1800 8150

Fax: 028 38368437



Ngày 01 tháng 01 năm 2024
Giám đốc cơ sở đăng ký thuốc

ĐS. Dương Đình Sơn