

Rx\_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



## SIDELENA 20

Viên nén bao phim Sildenafil 20 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Đề xa hâm lâm trẻ em*

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

*Sử dụng thuốc có dạng bào chế và hàm lượng thích hợp với liều được chỉ định*

### THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

#### **Hoạt chất:**

Sildenafil citrate tương đương Sildenafil..... 20 mg

**Tá dược vừa đủ:** Cellulose vi tinh thể 102, calci hydro phosphat khan, natri croscarmellose, magnesi stearat, tá dược bao phim Opadry II white (thành phần: polyvinyl alcohol, titan dioxit, talc, macrogol).

### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu trắng, bóng láng, không bong mặt, hình tròn, hai mặt khum, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

### CHỈ ĐỊNH

#### **Người lớn**

Điều trị bệnh nhân người lớn bị tăng áp động mạch phổi có phân loại chức năng thuộc nhóm II và III theo phân loại của WHO để cải thiện khả năng giãn mạch máu. Hiệu quả đã được chứng minh trong tăng áp phổi nguyên phát và tăng áp phổi liên quan đến bệnh mô liên kết.

#### **Trẻ em**

Điều trị bệnh nhi từ 1 tuổi đến 17 tuổi bị tăng áp động mạch phổi. Đối với tăng áp phổi nguyên phát và tăng áp phổi liên quan đến bệnh tim bẩm sinh, thuốc có tác dụng cải thiện khả năng giãn hoặc mở rộng các mạch máu trong phổi.

### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên bắt đầu điều trị và theo dõi bởi bác sĩ có kinh nghiệm điều trị tăng áp động mạch phổi. Trong trường hợp điều trị bằng sildenafil mà tình trạng lâm sàng xấu đi, nên xem xét các phương pháp điều trị thay thế.

#### **Liều dùng**

##### **Người lớn**

Liều khuyến cáo là 20 mg x 3 lần/ngày. Nếu bệnh nhân quên liều thì uống bổ sung ngay khi có thể và sau đó tiếp tục với liều bình thường. Bệnh nhân không nên dùng liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.

##### **Trẻ em (1 đến 17 tuổi)**

Đối với bệnh nhân nhi từ 1 đến 17 tuổi, liều khuyến cáo ở bệnh nhân  $\leq 20$  kg là 10 mg x 3 lần/ngày và đối với bệnh nhân  $> 20$  kg là 20 mg x 3 lần/ngày. Không nên sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo ở bệnh nhân nhi bị PAH (tăng áp động mạch phổi). Không nên sử dụng viên 20 mg trong trường hợp dùng liều 10 mg x 3 lần/ngày ở bệnh nhân trẻ tuổi. Với

bệnh nhân  $\leq 20$  kg và những bệnh nhân nhỏ tuổi khác không thể nuốt nguyên viên, nên sử dụng dạng bào chế khác thích hợp sẵn có.

### **Bệnh nhân sử dụng các thuốc khác**

Nhìn chung, bất kỳ sự điều chỉnh liều nào cũng chỉ nên được thực hiện sau khi đánh giá cẩn thận rủi ro - lợi ích. Nên cân nhắc điều chỉnh liều xuống 20 mg x 2 lần/ngày khi dùng sildenafil cho bệnh nhân đã dùng thuốc ức chế CYP3A4 như erythromycin hoặc saquinavir. Nên giảm liều xuống 20 mg mỗi ngày một lần trong trường hợp dùng chung với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hơn như clarithromycin, telithromycin và nefazodone. Có thể cân nhắc điều chỉnh liều sildenafil khi dùng chung với thuốc gây cảm ứng CYP3A4.

### **Đối tượng đặc biệt**

#### **Người cao tuổi**

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Hiệu quả lâm sàng được đo bằng khoảng cách đi bộ trong 6 phút có thể kém hơn ở nhóm bệnh nhân này.

#### **Bệnh nhân suy thận**

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân suy thận, bao gồm suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $< 30$  mL/phút). Chỉ khi không dung nạp tốt điều trị mới cân nhắc giảm liều xuống 20 mg x 2 lần/ngày sau khi đánh giá cẩn thận rủi ro - lợi ích.

#### **Bệnh nhân suy gan**

Không cần điều chỉnh liều ban đầu ở bệnh nhân suy gan (nhóm A và B theo phân loại Child-Pugh). Chỉ khi không dung nạp tốt điều trị mới cân nhắc điều chỉnh liều xuống 20 mg x 2 lần/ngày sau khi đánh giá cẩn thận rủi ro - lợi ích.

Chống chỉ định sildenafil ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (nhóm C theo phân loại Child-Pugh)

#### **Trẻ em (trẻ em dưới 1 tuổi và trẻ sơ sinh)**

Ngoài các chỉ định được cho phép, không nên sử dụng sildenafil ở trẻ sơ sinh bị tăng áp phổi dai dẳng vì rủi ro lớn hơn lợi ích. Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil trong các trường hợp khác ở trẻ em dưới 1 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu có sẵn.

#### **Ngừng điều trị**

Dữ liệu hạn chế cho thấy việc ngừng sử dụng sildenafil đột ngột không liên quan đến bệnh tăng áp động mạch phổi tái phát nặng hơn. Tuy nhiên, để tránh suy giảm lâm sàng đột ngột khi ngừng thuốc, nên giảm liều dần dần. Khuyến cáo tăng cường giám sát trong thời gian ngừng thuốc.

#### **Cách dùng**

Sử dụng bằng đường uống. Nên uống cách nhau khoảng 6 đến 8 giờ kèm hoặc không kèm với thức ăn.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với dược chất hoặc bất kỳ tá dược nào có trong thành phần của thuốc.

Phối hợp với các thuốc chứa oxid nitric (như amyl nitrite) hoặc nitrat dưới mọi hình thức do tác dụng hạ huyết áp của nitrat.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, bao gồm sildenafil, với các chất kích thích cyclase guanylate như riociguat, vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.

Kết hợp với các chất ức chế CYP3A4 mạnh nhất (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, ritonavir).

Bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt bởi bệnh thần kinh thị giác vì thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể có hay không liên quan với việc tiếp xúc thuốc ức chế PDE5 trước đó.

Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu trong các nhóm bệnh nhân sau đây và do đó chống chỉ định sử dụng: Suy gan nặng, tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây, hạ huyết áp nghiêm trọng (huyết áp < 90/50 mmHg) tại thời điểm ban đầu.

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Hiệu quả của sildenafil chưa được thiết lập ở những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi nặng (chức năng thuộc nhóm IV). Nếu tình trạng lâm sàng xấu đi, các liệu pháp được khuyến nghị ở giai đoạn nặng của bệnh (ví dụ epoprostenol) nên được cân nhắc. Chưa thiết lập cân bằng rủi ro - lợi ích của sildenafil ở những bệnh nhân được đánh giá tăng áp động mạch phổi loại I của WHO.

Các nghiên cứu với sildenafil đã được thực hiện ở trường hợp tăng áp động mạch phổi liên quan đến nguyên phát (vô căn), bệnh mô liên kết hoặc bệnh tim bẩm sinh liên quan đến các dạng PAH. Không nên sử dụng sildenafil trong các dạng PAH khác.

Trong nghiên cứu mở rộng nhi khoa dài hạn, ghi nhận tử vong gia tăng ở những bệnh nhân dùng liều cao hơn liều khuyến cáo. Do đó, không nên sử dụng liều cao hơn liều khuyến cáo ở bệnh nhân nhi bị PAH.

#### ***Viêm võng mạc sắc tố***

Sự an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền như viêm võng mạc sắc tố (một số ít trong số những bệnh nhân này bị rối loạn di truyền phosphodiesterase) và do đó không nên sử dụng.

#### ***Giãn mạch***

Khi kê đơn sildenafil, các bác sĩ nên xem xét cẩn thận liệu bệnh nhân mắc một số bệnh tiềm ẩn có thể bị ảnh hưởng xấu bởi tác dụng giãn mạch nhẹ đến trung bình của sildenafil, ví dụ như bệnh nhân bị hạ huyết áp, bệnh nhân bị mất dịch lỏng, tắc nghẽn thất trái nghiêm trọng hoặc rối loạn thần kinh tự chủ.

#### ***Yếu tố nguy cơ tim mạch***

Theo kinh nghiệm sau khi sildenafil lưu hành trên thị trường điều trị chứng rối loạn cương dương ở nam giới, các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột tử do tim, loạn nhịp thất, xuất huyết não, thiếu máu não thoáng qua, tăng huyết áp và hạ huyết áp đã được báo cáo trong mối liên quan giữa thời gian với việc sử dụng sildenafil. Hầu hết, nhưng không phải tất cả, những bệnh nhân này đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Nhiều trường hợp đã được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi quan hệ tình dục và một số ít được báo cáo xảy ra ngay sau khi sử dụng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Không thể xác định liệu các trường hợp này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố trên hay các yếu tố khác.

#### ***Cương đau dương vật kéo dài***

Sildenafil nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu dương vật (chẳng hạn như đau thắt, xơ hóa hang dương vật hoặc bệnh Peyronie's), hoặc ở những

bệnh nhân có yếu tố có thể mắc bệnh cương dương vật kéo dài (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu).

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành trên thị trường, cương cứng kéo dài đã được báo cáo với sildenafil. Trong trường hợp cương cứng kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân nên tìm kiếm sự hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu cương dương vật kéo dài không được điều trị ngay lập tức, tổn thương mô dương vật và mất chức năng vĩnh viễn có thể xảy ra.

#### ***Cơn tắc mạch ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu hình liềm***

Không nên sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân bị tăng áp phổi thứ phát sau thiếu máu hồng cầu hình liềm. Trong một nghiên cứu lâm sàng, các trường hợp cơn tắc mạch phải nhập viện được báo cáo thường gặp hơn ở những bệnh nhân sử dụng sildenafil so với những người dùng giả dược dẫn đến việc kết thúc sớm nghiên cứu này.

#### ***Thị giác***

Các trường hợp khiếm khuyết thị giác đã được báo cáo tự phát liên quan đến việc sử dụng sildenafil và các chất ức chế PDE5 khác. Các trường hợp bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không do động mạch, một tình trạng hiếm gặp, đã được báo cáo tự phát và trong một nghiên cứu quan sát liên quan đến việc sử dụng sildenafil và các chất ức chế PDE5 khác. Trong trường hợp có bất kỳ khiếm khuyết thị giác đột ngột nào xảy ra, phải ngừng điều trị ngay lập tức và nên xem xét điều trị thay thế.

#### ***Ức chế alpha***

Cần thận trọng khi dùng sildenafil ở bệnh nhân dùng thuốc chẹn alpha vì việc dùng chung có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở những người nhạy cảm. Để giảm thiểu khả năng gây hạ huyết áp tư thế đứng, bệnh nhân nên ổn định huyết động khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị bằng sildenafil. Các bác sĩ nên tư vấn cho bệnh nhân phải làm gì trong trường hợp có triệu chứng hạ huyết áp tư thế đứng.

#### ***Rối loạn chảy máu***

Các nghiên cứu với tiêu cầu của người cho thấy sildenafil làm tăng tác dụng chống ngưng kết của natri nitroprusside trong ống nghiệm. Không có thông tin an toàn về việc sử dụng sildenafil cho bệnh nhân bị rối loạn chảy máu hoặc loét dạ dày thể hoạt động. Do đó, sildenafil chỉ nên được dùng cho những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận rủi ro - lợi ích.

#### ***Thuốc đối kháng vitamin K***

Ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi, có thể có nguy cơ tăng chảy máu khi sildenafil được bắt đầu ở những bệnh nhân đã sử dụng chất đối kháng Vitamin K, đặc biệt ở những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi thứ phát do bệnh mô liên kết.

#### ***Bệnh tắc tĩnh mạch***

Không có dữ liệu có sẵn với sildenafil ở bệnh nhân tăng áp phổi liên quan đến bệnh tắc tĩnh mạch phổi. Tuy nhiên, các trường hợp phù phổi đe dọa tính mạng đã được báo cáo với thuốc giãn mạch (chủ yếu là prostacyclin) khi được sử dụng ở những bệnh nhân đó. Do đó, nếu các dấu hiệu phù phổi xảy ra khi dùng sildenafil ở bệnh nhân tăng áp phổi, nên xem xét khả năng mắc bệnh tắc tĩnh mạch liên quan.

#### ***Sử dụng sildenafil với bosentan***

Hiệu quả của sildenafil ở những bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp bosentan chưa được chứng minh cụ thể.

#### ***Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế PDE5 khác***

Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil khi dùng chung với các thuốc ức chế PDE5 khác, chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân bị PAH và không nên sử dụng đồng thời.

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

##### ***Phụ nữ có khả năng sinh con, tránh thai ở nam giới và nữ giới***

Do thiếu dữ liệu về tác dụng của sildenafil ở phụ nữ mang thai, sildenafil không được khuyến cáo cho phụ nữ có khả năng sinh con trừ khi sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

##### ***Thời kỳ mang thai***

Không có dữ liệu từ việc sử dụng sildenafil ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến thai kỳ và sự phát triển của phôi thai/thai nhi. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sự phát triển sau sinh.

Do thiếu dữ liệu, không nên sử dụng sildenafil ở phụ nữ mang thai trừ khi thực sự cần thiết.

##### ***Thời kỳ cho con bú***

Không có các nghiên cứu đối chứng rõ ràng và đầy đủ ở phụ nữ cho con bú. Dữ liệu từ một phụ nữ cho con bú cho thấy sildenafil và chất chuyển hóa có hoạt tính N-desmethylsildenafil của nó được bài tiết vào sữa mẹ ở mức rất thấp. Không có dữ liệu lâm sàng liên quan đến các tác dụng bất lợi ở trẻ bú mẹ, nhưng lượng uống vào dự kiến sẽ không gây ra bất kỳ tác dụng bất lợi nào. Bác sĩ kê đơn nên đánh giá cẩn thận nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với sildenafil và bất kỳ tác dụng bất lợi tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ.

##### ***Khả năng sinh sản***

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về khả năng sinh sản.

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

Sildenafil có ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Vì chóng mặt và thay đổi thị lực đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với sildenafil, nên cho bệnh nhân biết về khả năng ảnh hưởng của sildenafil trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

#### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

##### **Tương tác**

##### ***Ảnh hưởng của các thuốc khác lên sildenafil***

##### ***Nghiên cứu in vitro***

Sildenafil chủ yếu được chuyển hóa trung gian bởi các đồng phân cytochrom P450 (CYP) 3A4 (chủ yếu) và 2C9 (ít hơn). Do đó, chất ức chế các enzym này có thể làm giảm độ thanh thải sildenafil và các chất gây cảm ứng enzym này có thể làm tăng độ thanh thải sildenafil.

##### ***Nghiên cứu in vivo***

Kết hợp sử dụng sildenafil đường uống và epoprostenol tiêm tĩnh mạch đã được đánh giá.

Hiệu quả và an toàn của sildenafil kết hợp với các phương pháp khác để điều trị tăng áp động mạch phổi (ví dụ: ambrisentan, iloprost) chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Do đó, nên thận trọng trong trường hợp sử dụng kết hợp.

Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil khi dùng chung với các thuốc ức chế PDE5 khác chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi.

Phân tích dược động học quần thể dựa trên các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng tăng áp động mạch phổi cho thấy có sự giảm độ thanh thải sildenafil và/hoặc tăng sinh khả dụng đường uống khi phối hợp với cơ chất CYP3A4 và kết hợp cơ chất CYP3A4 với thuốc chẹn beta. Đây là những yếu tố duy nhất có tác động đáng kể về mặt thống kê đối với dược động học sildenafil ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi. Sự tiếp xúc với sildenafil ở bệnh nhân dùng cơ chất CYP3A4 và phối hợp cơ chất CYP3A4 với thuốc chẹn beta lần lượt cao hơn 43% và 66% so với bệnh nhân không dùng các nhóm thuốc này. Dùng sildenafil với liều 80 mg x 3 lần/ngày cao gấp 5 lần so với dùng liều 20 mg x 3 lần/ngày. Phạm vi liều dùng này bao gồm sự gia tăng liều sildenafil được quan sát trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thiết kế đặc biệt với các chất ức chế CYP3A4 (ngoại trừ các chất ức chế CYP3A4 mạnh nhất, như ketoconazole, itraconazole, ritonavir)

Các chất gây cảm ứng CYP3A4 dường như có tác động đáng kể đến dược động học của sildenafil ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi, được xác nhận trong nghiên cứu tương tác *in vivo* với bosentan - chất cảm ứng CYP3A4.

Phối hợp bosentan (một chất cảm ứng trung bình CYP3A4, CYP2C9 và có thể CYP2C19) 125 mg x 2 lần/ngày với sildenafil 80 mg x 3 lần/ngày (ở tình trạng ổn định) dùng đồng thời trong 6 ngày ở những người tình nguyện khỏe mạnh có kết quả giảm 63% AUC của sildenafil.

Một phân tích dược động học quần thể về dữ liệu sildenafil từ bệnh nhân trưởng thành bị PAH trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm nghiên cứu 12 tuần để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của sildenafil 20 mg x 3 lần/ngày khi thêm vào liều bosentan ổn định (62,5 mg - 125 mg x 2 lần/ngày) cho thấy giảm nồng độ sildenafil khi dùng chung với bosentan, tương tự như ghi nhận ở tình nguyện viên khỏe mạnh.

Kết hợp với ritonavir, chất ức chế protease HIV và ức chế mạnh P450, ở tình trạng ổn định (500 mg x 2 lần/ngày) với sildenafil (liều duy nhất 100 mg) cho thấy  $C_{max}$  của sildenafil tăng lên 300% (gấp 4 lần) và AUC huyết tương của sildenafil tăng lên 1000% (gấp 11 lần). Trong 24 giờ, nồng độ sildenafil trong huyết tương vẫn xấp xỉ 200 ng/mL, so với khoảng 5 ng/mL khi dùng đơn độc sildenafil. Điều này phù hợp với các ảnh hưởng rõ rệt của ritonavir lên nhiều cơ chất trong hệ P450. Dựa trên các kết quả dược động học, sự kết hợp giữa sildenafil và ritonavir không được khuyến cáo, trong mọi trường hợp cần kết hợp, liều sildenafil không được quá 25 mg trong 48 giờ.

Sự kết hợp chất ức chế protease HIV saquinavir, là chất ức chế CYP3A4 ở liều ổn định (1200 mg x 3 lần/ngày) với sildenafil (liều đơn 100 mg/ngày) làm tăng 140% giá trị  $C_{max}$  và tăng 210% giá trị AUC của sildenafil. Sildenafil không ảnh hưởng đến dược động học của saquinavir.

Khi dùng liều đơn 100 mg sildenafil cùng với erythromycin, là chất ức chế CYP3A4 đặc hiệu, ở liều ổn định (500 mg x 2 lần/ngày trong 5 ngày), AUC của sildenafil tăng lên 182%.

Ở những người tình nguyện nam giới bình thường khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng của azithromycine (liều 500 mg mỗi ngày, trong 3 ngày) lên AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , hằng số tốc độ thải trừ, thời gian bán thải của sildenafil hay các chất chuyển hóa chính trong vòng tuần hoàn. Không cần điều chỉnh liều. Cimetidine (800 mg), 1 chất ức chế cytochrom P450 và ức chế không đặc hiệu CYP3A4, làm tăng nồng độ sildenafil trong huyết tương lên 56% khi dùng kết hợp với sildenafil liều 50 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Không cần điều chỉnh liều.

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh nhất như ketoconazole và itraconazole dự kiến có tác dụng tương tự như ritonavir. Các chất ức chế CYP3A4 như clarithromycin, telithromycin và nefazodone dự kiến sẽ có tác dụng giữa ritonavir và thuốc ức chế CYP3A4 như saquinavir hoặc erythromycin nồng độ tăng gấp 7 lần. Do đó, nên điều chỉnh liều khi sử dụng các chất ức chế CYP3A4.

Phân tích dược động học quần thể ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc chẹn beta kết hợp với cơ chất CYP3A4 có thể dẫn đến tăng nồng độ sildenafil so với chỉ dùng cơ chất CYP3A4.

Nước ép bưởi ức chế yếu chất chuyển hóa CYP3A4 ở đường ruột và có thể gây tăng vừa phải nồng độ sildenafil trong máu. Không cần điều chỉnh liều nhưng không nên sử dụng đồng thời sildenafil và nước bưởi.

Các đơn liều thuốc kháng acid (magnesi hydroxid/nhôm hydroxid) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của sildenafil.

Phối hợp thuốc tránh thai đường uống (ethinyloestradiol 30 µg và levonorgestrel 150 µg) không ảnh hưởng đến dược động học của sildenafil.

Nicorandil là một dẫn xuất của chất kích hoạt kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat, nó có khả năng tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

### ***Ảnh hưởng của sildenafil đối với các thuốc khác***

#### ***Nghiên cứu in vitro***

Sildenafil là chất ức chế yếu các đồng phân cytochrom P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ).

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

#### ***Nghiên cứu in vivo***

Không có tương tác đáng kể nào được chỉ ra khi sildenafil (50 mg) dùng chung với tolbutamide (250 mg) hoặc warfarin (40 mg), cả hai đều được chuyển hóa bởi CYP2C9.

Sildenafil không có ảnh hưởng đáng kể đối với nồng độ atorvastatin (AUC tăng 11%), cho thấy sildenafil không có tác dụng về mặt lâm sàng đối với CYP3A4.

Không có ghi nhận về tương tác giữa sildenafil (liều duy nhất 100 mg) và acenvitymarol. Sildenafil (50 mg) không có khả năng làm tăng thời gian chảy máu do acid acetyl salicylic (150 mg).

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

Trong một nghiên cứu của sildenafil trên những tình nguyện viên khỏe mạnh ở trạng thái ổn định (80 mg x 3 lần/ngày) dẫn đến tăng 50% AUC của bosentan (125 mg x 2 lần/ngày).

Một phân tích dược động học quần thể các dữ liệu từ một nghiên cứu trên bệnh nhân trưởng thành bị PAH đang dùng liệu pháp bosentan nền (62,5 mg - 125 mg x 2 lần/ngày) cho thấy sự gia tăng (20% (95% CI: 9,8 - 30,8)) AUC của bosentan khi kết hợp với sildenafil ở trạng thái ổn định (20 mg x 3 lần/ngày) với mức độ nhỏ hơn so với những người tình nguyện khỏe mạnh khi dùng chung với 80 mg sildenafil x 3 lần/ngày.

Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, sildenafil (100 mg) được dùng cùng với amlodipine ở bệnh nhân tăng huyết áp, đã giảm thêm 8 mmHg huyết áp tâm thu. Mức huyết áp tâm trương giảm thêm ở tư thế nằm ngửa là 7 mmHg. Những lần giảm huyết áp thêm này có mức độ tương tự như khi chỉ sử dụng sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Trong 3 nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc riêng biệt, dùng đồng thời thuốc chẹn alpha doxazosin (4 mg và 8 mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg, hay 100 mg) ở những bệnh nhân bị tăng sản tuyến tiền liệt nhẹ (BPH) đã ổn định với liệu pháp doxazosin.

Trong các nghiên cứu này, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm thêm ở tư thế nằm ngửa trung bình là 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, 8/4 mmHg, và tương ứng ở tư thế đứng là 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, và 4/5 mmHg. Khi kết hợp sildenafil và doxazosin ở những bệnh nhân đã ổn định bằng doxazosin, không thường có báo cáo về bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế có triệu chứng. Các báo cáo này còn bao gồm cả tình trạng choáng váng, mê sảng nhưng không bị ngất. Sử dụng đồng thời sildenafil cho bệnh nhân dùng liệu pháp ức chế alpha có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở những người nhạy cảm.

Sildenafil (liều duy nhất 100 mg) không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của chất ức chế protease HIV saquinavir, là chất ức chế/cơ chất CYP3A4.

Phù hợp với các tác dụng đã biết trên con đường nitric oxid/cGMP, sildenafil đã được chứng minh là có khả năng làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat, vì vậy chống chỉ định sử dụng đồng thời sildenafil với các thuốc chứa nitric oxid hoặc nitrat dưới mọi hình thức.

Riociguat: Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ thêm huyết áp toàn thân khi các thuốc ức chế PDE5 được kết hợp với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng có ích của sự kết hợp trên các đối tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với chất ức chế PDE5, bao gồm cả sildenafil.

Sildenafil không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ thuốc tránh thai trong huyết tương (ethinyloestradiol 30 µg và levonorgestrel 150 µg).

Bệnh nhân tăng huyết áp dùng sildenafil liều đơn và sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định làm hạ huyết áp nhiều đáng kể so với chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, thận trọng khi dùng sildenafil khởi đầu cho bệnh nhân đã điều trị sacubitril/valsartan.

### ***Trẻ em***

Những nghiên cứu về tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

### ***Tóm tắt hồ sơ an toàn***

Trong nghiên cứu đối chứng giả dược chủ yếu của sildenafil về tăng áp động mạch phổi, tổng cộng có 207 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và điều trị với sildenafil 20 mg, 40 mg hoặc 80 mg x 3 lần/ngày và 70 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược. Thời gian điều trị là 12 tuần. Tổng tần suất ngừng thuốc ở bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil

với liều 20 mg, 40 mg và 80 mg x 3 lần/ngày lần lượt là 2,9%; 3,0% và 8,5% so với 2,9% khi dùng giả dược. Trong số 277 đối tượng được điều trị trong nghiên cứu chính, 259 người đã tham gia một nghiên cứu mở rộng dài hạn. Liều 80 mg x 3 lần/ngày (gấp 4 lần liều khuyến cáo 20 mg x 3 lần/ngày) và sau 3 năm, 87% trong số 183 bệnh nhân đang được điều trị trong nghiên cứu đã dùng sildenafil 80 mg x 3 lần/ngày.

Ở nghiên cứu đối chứng giả dược của sildenafil khi thêm epoprostenol tiêm tĩnh mạch trong tăng áp động mạch phổi, tổng cộng 134 bệnh nhân đã được điều trị bằng sildenafil (điều chỉnh liều cố định bắt đầu từ 20 mg, đến 40 mg, sau đó là 80 mg, 3 lần/ngày, khi được dung nạp) và epoprostenol, và 131 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và epoprostenol. Thời gian điều trị là 16 tuần. Tổng tần suất ngừng thuốc ở bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil/epoprostenol do tác dụng bất lợi là 5,2% so với 10,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược/epoprostenol. Các phản ứng bất lợi mới được báo cáo, xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm sildenafil/epoprostenol, là tăng nhãn áp, mờ mắt, nghẹt mũi, đổ mồ hôi đêm, đau lưng và khô miệng. Các phản ứng bất lợi được biết đến như đau đầu, đỏ bừng, đau ở tứ chi và phù được ghi nhận với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil/epoprostenol so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược/epoprostenol. Trong số các đối tượng hoàn thành nghiên cứu ban đầu, 242 người đã tham gia một nghiên cứu mở rộng dài hạn. Liều dùng lên đến 80 mg x 3 lần/ngày và sau 3 năm, 68% trong số 133 bệnh nhân đang điều trị nghiên cứu đã dùng sildenafil 80 mg x 3 lần/ngày.

Trong hai nghiên cứu đối chứng giả dược, mức độ nghiêm trọng của các tác dụng bất lợi thường nhẹ đến trung bình. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo ( $\geq 10\%$ ) trên sildenafil so với giả dược là đau đầu, đỏ bừng mặt, khó tiêu, tiêu chảy và đau ở tứ chi.

#### ***Các phản ứng bất lợi***

Các phản ứng bất lợi xảy ra ở  $> 1\%$  bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil và thường xuyên hơn (chênh lệch  $> 1\%$ ) trên sildenafil trong nghiên cứu chủ yếu hoặc trong bộ dữ liệu kết hợp sildenafil của cả hai nghiên cứu đối chứng giả dược trong tăng áp động mạch phổi, ở liều 20, 40 hoặc 80 mg TID được liệt kê trong bảng dưới đây theo nhóm và phân nhóm tần suất gặp phải: rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ ), thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ ), ít gặp ( $1/1000 \leq ADR < 1/100$ ), hiếm gặp ( $1/10\ 000 \leq ADR < 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $ADR < 1/10\ 000$ ), không rõ tần suất (không thể tính toán được từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

#### **Rất thường gặp ( $ADR \geq 1/10$ )**

Hệ thần kinh: Đau đầu

Mạch máu: Đỏ bừng mặt

Tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu

Cơ xương và mô liên kết: Đau ở tứ chi

#### **Thường gặp ( $1/100 \leq ADR < 1/10$ )**

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Viêm mô tế bào, cúm, viêm phế quản, viêm xoang, viêm mũi, viêm dạ dày ruột

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Ứ dịch.

Tâm thần: Mất ngủ, lo âu

Hệ thần kinh: Đau nửa đầu, run, dị cảm, cảm giác nóng rát, giảm xúc giác

Mắt: Xuất huyết võng mạc, suy giảm thị lực, mờ mắt, chứng sợ ánh sáng, loạn sắc thị, chứng nhìn xanh (thấy mọi vật đều màu xanh), kích ứng mắt, tăng nhãn áp

Tai và mê đạo: Chóng mặt

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Chảy máu cam, ho, nghẹt mũi

Tiêu hóa: Viêm dạ dày, trào ngược dạ dày thực quản, trĩ, trướng bụng, khô miệng

Da và mô dưới da: Rụng tóc, ban đỏ, đỏ mề hôi đêm

Cơ xương và mô liên kết: Đau cơ, đau lưng

Toàn thân và tại chỗ: Sốt.

#### **Ít gặp ( $1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$ )**

Mắt: Thị lực giảm, nhìn kém, cảm giác bất thường trong mắt

Thận và tiết niệu: Tiểu máu

Hệ sinh sản và tuyến vú: Xuất huyết dương vật, xuất hiện máu trong tinh dịch, vú to ở nam giới

#### **Không rõ tần suất (không thể tính toán được từ dữ liệu có sẵn)**

Mắt: Bệnh thần kinh thị giác vì thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION)\*, tắc tĩnh mạch võng mạc\*, khiếm khuyết trường thị giác\*

Tai và mê đạo: Mất thính lực đột ngột

Mạch máu: Hạ huyết áp

Da và mô dưới da: Phát ban

Hệ sinh sản và tuyến vú: Cương đau dương vật kéo dài, cương dương vật.

\*Những tác dụng/phản ứng bất lợi này đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng sildenafil để điều trị rối loạn cương dương ở nam giới (MED).

#### **Trẻ em**

Trong nghiên cứu đối chứng giả dược của sildenafil ở bệnh nhân từ 1 đến 17 tuổi bị tăng áp động mạch phổi, tổng cộng có 174 bệnh nhân được điều trị 3 lần/ngày với liều thấp (10 mg ở bệnh nhân > 20 kg; không có bệnh nhân  $\leq$  20 kg dùng liều thấp), trung bình (10 mg ở bệnh nhân  $\geq$  8-20 kg; 20 mg ở bệnh nhân  $\geq$  20-45 kg; 40 mg ở bệnh nhân > 45 kg) hoặc liều cao (20 mg ở bệnh nhân 8-20 kg; 40 mg ở bệnh nhân  $\geq$  20-45 kg; 80 mg ở bệnh nhân > 45 kg) điều trị bằng sildenafil và 60 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược.

Hồ sơ phản ứng bất lợi nhìn thấy trong nghiên cứu nhi khoa này thường phù hợp với nghiên cứu ở người lớn. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất xảy ra (với tần suất  $\geq$  1%) ở bệnh nhân dùng sildenafil (liều kết hợp) và với tần suất > 1% ở bệnh nhân dùng giả dược là sốt (11,5%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (11,5%), nôn (10,9%), tăng cương cứng (bao gồm cương dương vật tự phát ở nam giới) (9,0%), buồn nôn (4,6%), viêm phế quản (4,6%), viêm họng (4,0%), sổ mũi (3,4%), và viêm phổi (2,9%), viêm mũi (2,9%).

Trong số 234 trẻ em được điều trị trong nghiên cứu ngắn hạn, đối chứng giả dược, 220 đối tượng tham gia nghiên cứu mở rộng dài hạn. Người điều trị tích cực bằng sildenafil tiếp tục theo chế độ điều trị tương tự, trong khi những người ở nhóm giả dược trong nghiên cứu ngắn hạn được phân bổ lại ngẫu nhiên để điều trị bằng sildenafil.

Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất được báo cáo trong toàn bộ thời gian nghiên cứu ngắn hạn và dài hạn nhìn chung tương tự như các phản ứng quan sát được trong nghiên cứu ngắn hạn. Phản ứng có hại được báo cáo ở > 10% trong số 229 bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil (nhóm kết hợp, bao gồm 9 bệnh nhân không tiếp tục nghiên cứu dài hạn) là nhiễm trùng đường hô hấp trên (31%), đau đầu (26%), nôn (22%), viêm phế quản (20%), viêm họng (18%), sốt (17%), tiêu chảy (15%), và cúm, chảy máu cam (mỗi loại 12%). Hầu hết các phản ứng bất lợi này ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo ở 94 (41%) trong số 229 bệnh nhân dùng sildenafil. Trong số 94 bệnh nhân có báo cáo tác dụng bất lợi nghiêm trọng, 14/55 (25,5%) đối tượng thuộc nhóm liều thấp, 35/74 (47,3%) ở nhóm liều trung bình và 45/100 (45%) ở nhóm liều cao. Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng phổ biến nhất xảy ra với tần suất  $\geq 1\%$  ở bệnh nhân dùng sildenafil (liều kết hợp) là viêm phổi (7,4%), suy tim, tăng áp phổi (mỗi loại 5,2%), nhiễm trùng đường hô hấp trên (3,1%), suy tâm thất phải, viêm dạ dày ruột (mỗi loại 2,6%), ngất, viêm phế quản, viêm phế quản phổi, tăng áp động mạch phổi (mỗi loại 2,2%), đau ngực, sâu răng (mỗi loại 1,7%), và sốc tim, viêm dạ dày ruột siêu vi, nhiễm trùng đường tiết niệu (mỗi loại 1,3%).

Các tác dụng bất lợi nghiêm trọng sau đây được xem là liên quan đến điều trị: viêm ruột, co giật, mất cảm, thở rít, thiếu oxy, khiếm thính và rối loạn nhịp thất.

### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Trong các nghiên cứu trên người tình nguyện với liều duy nhất lên đến 800 mg, các phản ứng bất lợi tương tự như ở liều thấp hơn, nhưng tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng tăng lên. Với liều duy nhất 200 mg, tỷ lệ phản ứng bất lợi (nhức đầu, đỏ bừng mặt, chóng mặt, thở rít, nghẹt mũi và thay đổi thị lực) đã tăng lên.

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ chuẩn nên được áp dụng theo yêu cầu. Lọc thận không được dự kiến sẽ làm tăng tốc độ thanh thải vì sildenafil liên kết cao với protein huyết tương và không được loại bỏ trong nước tiểu.

### **DƯỢC LỰC HỌC**

*Nhóm dược lý:* Thuốc điều trị rối loạn cương dương.

*Mã ATC:* G04BE03.

#### **Cơ chế hoạt động**

Sildenafil là chất ức chế mạnh và chọn lọc đối với phosphodiesterase typ 5 (PDE5) đặc hiệu cGMP trong thể hang, nơi PDE5 chịu trách nhiệm về sự suy thoái của cGMP. Ngoài sự hiện diện của enzym này trong thể hang của dương vật, PDE5 cũng có mặt trong mạch máu phổi. Do đó sildenafil làm tăng cGMP trong các tế bào cơ trơn mạch máu phổi dẫn đến giãn mạch máu. Ở những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi, điều này có thể dẫn đến sự giãn mạch của lớp mạch máu phổi và giãn mạch trong hệ thống tuần hoàn ở mức độ thấp hơn.

#### **Tác dụng dược lực:**

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sildenafil có tác dụng chọn lọc với PDE5. Tác dụng của thuốc đối với PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterase khác được biết đến, có độ chọn lọc gấp 10 lần so với PDE6, có liên quan đến con đường dẫn truyền ánh sáng trong võng mạc. Sildenafil có độ chọn lọc gấp 80 lần so với PDE1 và hơn 700 lần so với PDE 2,

3, 4, 7, 8, 9, 10 và 11. Đặc biệt, sildenafil có độ chọn lọc đối với PDE5 hơn 4.000 lần so với PDE3, là đồng phân phosphodiesterase đặc hiệu cAMP liên quan đến việc kiểm soát sự co bóp của tim.

Sildenafil gây hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua, trong đa số trường hợp, không được xem là tác dụng trên lâm sàng. Sau khi dùng liều duy trì 80 mg x 3 lần/ngày cho bệnh nhân tăng huyết áp toàn thân, huyết áp tâm thu và tâm trương giảm trung bình 9,4 mmHg và 9,1 mm Hg so với ban đầu. Sau khi dùng liều duy trì 80 mg x 3 lần/ngày cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi, tác dụng giảm huyết áp đã được ghi nhận (giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương 2 mmHg). Ở liều khuyến cáo 20 mg x 3 lần/ ngày, không thấy giảm huyết áp tâm thu hoặc tâm trương.

Uống một liều 100 mg sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh không gây ra ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng đối với ECG. Sau khi dùng liều 80 mg x 3 lần/ngày cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi, không có ảnh hưởng liên quan đến lâm sàng trên ECG được báo cáo.

Trong 1 nghiên cứu về huyết động khi uống 1 liều đơn 100 mg sildenafil ở 14 bệnh nhân bị bệnh động mạch vành nặng (CAD) (>70% bị hẹp ít nhất 1 động mạch vành), huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình khi nghỉ ngơi giảm tương ứng 7% và 6% so với bình thường. Huyết áp tâm thu phổi trung bình giảm 9%. Sildenafil không ảnh hưởng đến hiệu suất làm việc của tim và không làm giảm lưu lượng máu đi qua động mạch vành bị hẹp.

Sự thay đổi nhẹ và thoáng qua trong phân biệt màu sắc (xanh da trời/xanh lá cây) đã được phát hiện ở một số người sử dụng thử nghiệm 100 màu sắc Farnsworth-Munsell ở thời điểm 1 giờ sau khi dùng liều 100 mg, không có ảnh hưởng rõ rệt sau 2 giờ. Cơ chế cho sự thay đổi trong phân biệt màu sắc liên quan đến sự ức chế PDE6, chất ảnh hưởng đến sự dẫn truyền ánh sáng vào võng mạc. Sildenafil không ảnh hưởng đến thị lực hay sự nhạy cảm tương phản. Trong 1 nghiên cứu đối chứng với giả dược nhỏ ở những bệnh nhân bị thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi (n=9) đã chứng minh sildenafil (liều đơn 100 mg) không làm thay đổi đáng kể các xét nghiệm thị giác được tiến hành (thị lực, lưới Amsler, phân biệt màu sắc, tín hiệu đèn giao thông, thị trường kẻ Humphrey và ánh sáng mạnh).

## **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

### *Hấp thu*

Sildenafil được hấp thu nhanh. Đạt nồng độ đỉnh trong máu sau khoảng 30-120 phút (trung bình khoảng 60 phút) sau khi uống lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối theo đường uống trung bình là 41% (khoảng 25-63%). Sau khi uống sildenafil với liều 3 lần/ngày, AUC và  $C_{max}$  tăng tỷ lệ với liều trong khoảng liều 20-40 mg. Sau khi uống liều 80 mg x 3 lần/ngày, nồng độ sildenafil trong huyết tương tăng lên theo tỷ lệ. Ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi, sinh khả dụng đường uống của sildenafil sau khi dùng 80 mg x 3 lần/ngày cao hơn trung bình 43% (90% CI: 27% - 60%) so với liều thấp hơn.

Khi sildenafil được dùng kèm với thức ăn, tỷ lệ hấp thu bị giảm cùng với kéo dài  $t_{max}$  lên 60 phút và giảm  $C_{max}$  còn 29%, tuy nhiên, mức độ hấp thu không bị ảnh hưởng đáng kể (AUC giảm 11%).

### *Phân bố*

Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định ( $V_{ss}$ ) của sildenafil là 105L biểu thị sự phân bố vào các mô. Sau khi uống liều 20 mg x 3 lần/ngày, tổng nồng độ trung bình tối đa

của sildenafil ở trạng thái ổn định khoảng 113 ng/mL. Sildenafil và chất chuyển hóa chính N-desmethyl trong tuần hoàn liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ khoảng 96%. Sự liên kết với protein không phụ thuộc vào tổng nồng độ thuốc.

#### *Chuyển hóa*

Sildenafil phần lớn được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP3A4 (chủ yếu) và CYP2C9 (ít hơn) ở microsom gan. Chất chuyển hóa vào vòng tuần hoàn chủ yếu là sildenafil N-demethyl hóa.

Chất chuyển hóa có tác dụng chọn lọc trên phosphodiesterase tương tự như sildenafil và hiệu lực *in vitro* với PDE5 xấp xỉ khoảng 50% so với chất ban đầu. Chất chuyển hóa N-desmethyl này còn được chuyển hóa tiếp tục, tạo thành chất có thời gian bán thải khoảng 4 giờ. Ở những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi, nồng độ chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương xấp xỉ 72% sau liều sildenafil 20 mg x 3 lần/ngày (chiếm 36% tác dụng dược lý của sildenafil). Ảnh hưởng tiếp theo về hiệu quả không được biết.

#### *Thải trừ*

Độ thanh thải của sildenafil là 41 L/giờ với thời gian bán thải của pha chuyển hóa cuối cùng là 3-5 giờ. Khi dùng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch, sildenafil được bài tiết dưới dạng chuyển hóa chủ yếu qua phân (khoảng 80% liều uống) và với lượng ít hơn qua nước tiểu (khoảng 13% liều uống).

#### ***Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt***

##### *Người cao tuổi*

Những người tình nguyện lớn tuổi khỏe mạnh (65 tuổi hoặc cao hơn) có độ thanh thải của sildenafil giảm, dẫn đến nồng độ sildenafil và chất chuyển hóa N-desmethyl trong máu cao hơn gần 90% so với những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh. Do sự liên kết với protein huyết tương khác biệt theo tuổi, nồng độ sildenafil tự do trong máu cũng tăng tương ứng khoảng 40%.

##### *Suy thận*

Ở những người tình nguyện suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin trong khoảng 30-80 mL/phút), dược động học của sildenafil không thay đổi sau khi uống đơn liều 50 mg. Ở những người tình nguyện suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút), độ thanh thải creatinin bị giảm, dẫn đến giá trị AUC và  $C_{max}$  tăng trung bình lần lượt 100% và 88% so với những người tình nguyện cùng tuổi nhưng không bị suy thận. Ngoài ra, các giá trị AUC và  $C_{max}$  của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng đáng kể lần lượt 200% và 79% ở những người bị suy thận nặng so với những người có chức năng thận bình thường.

##### *Suy gan*

Ở những bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (nhóm A và B theo phân loại Child-Pugh), độ thanh thải sildenafil bị giảm, dẫn đến tăng các giá trị AUC (84%) và  $C_{max}$  (47%) so với những người tình nguyện cùng tuổi nhưng không bị suy gan. Ngoài ra, giá trị AUC và  $C_{max}$  của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng đáng kể lần lượt là 154% và 87% ở các đối tượng xơ gan so với người có chức năng gan bình thường. Dược động học của sildenafil ở những bệnh nhân suy gan nặng vẫn chưa được nghiên cứu.

##### *Dược động học quần thể*

Ở những bệnh nhân bị tăng áp động mạch phổi, nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định cao hơn 20-50% trong khoảng liều điều tra 20 - 80 mg x 3 lần/ngày so với những người

tình nguyện khỏe mạnh, có  $C_{min}$  gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Cả hai kết quả trên cho thấy độ thanh thải thấp hơn và/hoặc sinh khả dụng đường uống của sildenafil cao hơn ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

#### *Trẻ em*

Từ việc phân tích hồ sơ dược động học của sildenafil ở những bệnh nhân tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, trọng lượng cơ thể được chứng minh là một yếu tố dự báo tốt về nồng độ thuốc. Thời gian bán thải của sildenafil huyết tương được ước tính dao động trong khoảng từ 4,2 đến 4,4 giờ trong phạm vi từ 10 đến 70 kg trọng lượng cơ thể và không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào có thể liên quan đến lâm sàng.  $C_{max}$  sau khi uống một liều sildenafil 20 mg được ước tính tương ứng là 49, 104 và 165 ng/mL cho bệnh nhân 70, 20 và 10 kg.  $C_{max}$  sau khi uống một liều sildenafil 10 mg được ước tính tương ứng là 24, 53 và 85 ng/mL cho bệnh nhân 70, 20 và 10 kg.  $T_{max}$  ước tính khoảng 1 giờ và gần như không phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể.

### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 4 viên

### **BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

### **TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Nhà sản xuất.

### **HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

*Sản xuất tại:*

**Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA**

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.