

MB/84 BS1

R_x - Thuốc bán theo đơn

WALENAFIL-100
(Viên nén bao phim Sildenafil 100 mg)

CẢNH BÁO:

Chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không dùng quá liều chỉ định.

Xin thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Sildenafil citrat tương đương Sildenafil100 mg

Tá dược: Tinh bột ngô BP (108,54mg), croscarmellose natri USP (18mg), lactose BP (292mg), methyl hydroxylbenzoat BP (4mg), propyl hydroxylbenzoat BP (0,12mg), talc tinh chế USP (11,3 mg), magnesi stearat BP (15mg), silica keo khan BP (10mg), hypromellose BP (9,130mg), propylen glycol BP (0,003ml), màu indigo carmin supra (0,24mg), titan dioxid BP (4,83mg).

DƯỢC LỰC HỌC :

Sildenafil là muối citrat của sildenafil, dùng đường uống để điều trị rối loạn cương dương. Sildenafil có tác dụng ức chế chọn lọc cGMP (cyclic guanosin monophosphat) – phosphodiesterase đặc hiệu type 5 (PDE5).

Cơ chế tác dụng: Cơ chế sinh lý cương dương vật kéo theo sự giải phóng nitric oxid (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 (cyclic guanosin monophosphat) từ đó làm giãn cơ trơn mạch máu của thể hang và cho phép dòng máu chảy vào. 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(>10 lần đối với PDE6, > 80 lần đối với PDE1, > 700 lần đối với PDE2, PDE3, PDE4 và PDE7- PDE11). Tác dụng chọn lọc trên PDE5 mạnh gấp 4.000 lần so với PDE3, điều này rất quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp của tim.

DƯỢC ĐỘNG HỌC :

Sildenafil được chuyển hoá chính là ở gan (chủ yếu là ở cytochrom P450 3A4) và các chất chuyển hoá của nó có hoạt tính giống chất mẹ (sildenafil).

Trên *in vitro*, nồng độ 3,5 nM sildenafil ức chế men PDE5 của người khoảng 50 %. Trên người, nồng độ sildenafil tự do tối đa trung bình sau khi dùng một liều đơn 100 mg là xấp xỉ 18 ng/mL hoặc 38 nM.



Handwritten signature

Hấp thu: Sildenafil được hấp thu nhanh sau khi uống, với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 40 % (dao động từ 25-63 %) và đạt được nồng độ tối đa trung bình trong huyết tương từ 30- 120 phút (trung bình 60 phút). Thức ăn có hàm lượng mỡ cao làm giảm khả năng hấp thu của sildenafil với thời gian giảm trung bình trong Tmax là 60 phút, và Cmax giảm trung bình 29 %.

Phân bố thuốc: Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (Vss) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô. Sildenafil và chất chuyển hoá ở vòng tuần hoàn lớn của nó là N-desmethyl gắn tới 96 % vào protein huyết tương. 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 hoá thuốc: Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các men CYP3A4 (đường chính) và CYP2C9 (đường phụ) có ở gan. Các chất chuyển hoá 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. 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.

Đào thải thuốc: 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).

Được 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 và nồng độ tự do trong huyết tương của nó lớn hơn ở những người trẻ khỏe mạnh (tuổi từ 18 đến 45) xấp xỉ là 40 %. Nhiều nghiên cứu cho thấy tuổi không làm ảnh hưởng tới tỉ lệ gặp các tác dụng không mong muốn.

Người suy thận: Trên những người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin: 50-80 mL/phút) hay trung bình (độ thanh thải creatinin: 30-49 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 nặng (độ thanh thải creatinin \leq 30 mL/phút), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, đã làm tăng xấp xỉ gấp đôi diện tích dưới đường cong AUC (100 %) và Cmax (80 %) so với người không bị suy.

Người suy gan: Trên những người xơ gan (Child A, Child B), độ thanh thải của sildenafil bị giảm, kết quả làm tăng diện tích dưới đường cong AUC (84 %) và Cmax (47 %) so với người không bị suy gan.

CHỈ ĐỊNH:

Sildenafil dùng để điều trị các tình trạng rối loạn cương dương

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:

Thuốc dùng đường uống. Dùng theo sự chỉ dẫn của bác sỹ nam khoa.

Cần có hoạt động kích thích tình dục thì Sildenafil mới có hiệu quả.

Dùng cho nam giới trưởng thành:

Hầu hết các bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều 50 mg, 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 tới mức 25 mg. Liều tối đa là 100 mg, số lần dùng tối đa là 1 lần mỗi ngày. Tuy nhiên không nên sử dụng thuốc mỗi ngày vì tính an toàn lâu dài của thuốc chưa được thực

nghiệm.

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).

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác

Những bệnh nhân đang phải dùng thuốc ritonavir thì liều không được vượt quá một liều đơn tối đa là 25 mg sildenafil trong vòng 48 giờ.

Những bệnh nhân đang phải dùng các thuốc có tác dụng ức chế CYP3A4 (ví dụ erythromycin, saquinavir, ketoconazol, itraconazol) thì liều khởi đầu nên dùng là 25 mg.

Đối với trẻ em

Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi .

Đối với người già

Không cần phải điều chỉnh liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH :

Quá mẫn với Sildenafil hay bất cứ 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 oxid, các nitrat hữu cơ hay những nitrite hữu cơ.

Không dùng cho phụ nữ. Trẻ dưới 18 tuổi.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:

Khuyến cáo: Chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sỹ nam khoa.

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 về tim mạch liên quan với hoạt động tình dục có thể xảy ra, nên thầy thuốc phải chú ý tới tình trạng tim mạch của bệnh nhân trước khi tiến hành điều trị rối loạn cương dương.

Qua một số thử nghiệm lâm sàng thấy rằng sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp thoáng qua. Đối với hầu hết các bệnh nhân, điều đó có ảnh hưởng rất ít hoặc không có ảnh hưởng gì. Tuy nhiên trước khi kê đơn, thầy thuốc 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) hay mắc hội chứng teo đa hệ thống 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 là những người cần phải rất cân nhắc khi điều trị.

Cẩn thận 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 gập góc, bệnh xơ hoá thể hang, hay bệnh Peyronie), những bệnh nhân có bệnh lý dễ gây cương đau dương vật (hư bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, bệnh đa u tuỷ, bệnh bạch cầu).

Cũng cẩn thận khi kê đơn các tác nhân điều trị rối loạn cương dương cho những bệnh nhân có các bệnh mà không thích hợp với hoạt động tình dục (ví dụ bệnh nhân có rối loạn tim mạch trầm trọng như đau thắt ngực không ổn định, suy tim nặng).

Tính an toàn và hiệu quả của việc phối hợp sildenafil với các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác không được nghiên cứu, vì vậy không phối hợp điều trị các thuốc này.

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.

Một số ít bệnh nhân viêm võng mạc sắc tố có các rối loạn về gen phosphodiesterase ở võng mạc, cần phải thận trọng khi điều trị sildenafil ở những bệnh nhân này vì chưa có những bằng chứng an toàn.

TƯƠNG TÁC THUỐC:

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 đều làm giảm 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 erythromycin, ketoconazol, cimetidin) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil.

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

Erythromycin (500 mg dùng 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày) là một tác nhân ức chế đặc hiệu CYP3A4, khi dùng đồng thời với liều đơn 100 mg sildenafil, đã làm tăng diện tích dưới đường cong sildenafil (AUC) lên tới 182 %. Ngoài ra việc dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir (1200 mg dùng 3 lần mỗi ngày), đây 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 có một ảnh hưởng nào tới dược động học của saquinavir. Các tác nhân ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol cũng sẽ có những ảnh hưởng lớn hơn.

Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV ritonavir (500mg, dùng 2 lần mỗi ngày) 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 nói lên tác động rõ rệt của các chất ritonavir lên P450. Sildenafil đã không có ảnh hưởng nào tới dược động học của ritonavir.

Khi dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang điều trị các tác nhân có khả năng ức chế tiềm tàng CYP3A4, như đã khuyến cáo thì nồng độ sildenafil tự do trong huyết tương không được vượt quá 200 nM và phải dung nạp tốt.

Những liều đơn các thuốc kháng axit (magnesi hydroxid, nhôm hydroxid) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sildenafil.

Qua các dữ liệu về dược động học trên các thử nghiệm lâm sàng thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamid, wafarin), ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng), thuốc lợi niệu thiazid, các chất ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE) và các thuốc chẹn kênh canxi đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil.

Trên những người nam giới tình nguyện khỏe mạnh không thấy có ảnh hưởng nào của azithromycin (500 mg mỗi ngày trong 3 ngày) tới AUC, Cmax, Tmax, hằng số đào thải, thời gian bán hủy của sildenafil cũng như chuyển hóa ở con đường chính của nó.

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 (IC₅₀ > 150 μM).

Sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ 1μM. Điều đó không có nghĩa là sildenafil sẽ thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

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 oxid, các nitrit hữu cơ hay nitrat hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng. Không có tương tác có ý nghĩa nào giữa sildenafil và tolbutamid (250 mg) và warfarin (40mg) (là các chất được chuyển hoá bởi CYP2C9).

Sildenafil không ảnh hưởng tới động học của các tác nhân ức chế protease của HIV như ritonavir, saquinavir (là những cơ chất của CYP3A4).

Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do aspirin (150 mg).

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

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).

Ở những bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt đang dùng doxazosin (4 mg) thì sildenafil (25 mg) làm giảm thêm huyết áp trung bình là 7 mmHg đối với cả huyết áp tâm thu và tâm trương (đo ở tư thế nằm). Khi dùng liều cao Sildenafil với Doxazosin (4 mg) đã làm hạ huyết áp tư thế ở một vài bệnh nhân trong vòng 1- 4 giờ sau dùng thuốc. Việc dùng sildenafil ở những bệnh nhân đang phải điều trị bằng các thuốc chẹn alpha giao cảm có thể gây hạ huyết áp toàn thân ở một số bệnh nhân.

Qua những 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 sildenafil đồng thời với các thuốc hạ huyết áp và những bệnh nhân không dùng các thuốc này.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có báo cáo liên quan. Tuy nhiên thuốc có khả năng gây tác dụng phụ đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ, do đó nên thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không dùng Sildenafil cho phụ nữ. Không làm thực nghiệm trên phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Nói chung những tác dụng không mong muốn chỉ ở mức thoáng qua, nhẹ hay trung bình.

Trong các nghiên cứu liều cố định, tỉ lệ của một vài biến chứng tăng theo liều.

Bản chất các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu liều thay đổi tương tự trong các nghiên cứu liều cố định.

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

Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng không mong muốn	Sildenafil (%) n=3350	Giả dược (%) n=2995
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	10,8	2,8
Rối loạn mạch máu	Giãn mạch (đỏ bừng mặt)	10,9	1,4

Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng không mong muốn	Sildenafil (%) n=3350	Giả dược (%) n=2995
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	2,9	1,0
Rối loạn mắt	Thị lực bất thường (nhìn mờ, tăng nhạy cảm với ánh sáng)	2,5	0,4
	Loạn sắc giác (nhẹ và thoáng qua)	1,1	0,03
Rối loạn tim	Tim đập nhanh	1,0	0,2
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Viêm mũi (xung huyết mũi)	2,1	0,3
Rối loạn tiêu hoá	Khó tiêu	3,0	0,4

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ KHI QUÁ LIỀU:

Nghiên cứu trên những người tình nguyện dùng liều đơn 800mg sildenafil cho thấy các tác dụng không mong muốn ở liều này tương tự như ở liều thấp, nhưng tần xuất gặp thì tăng lên. Trong trường hợp quá liều, yêu cầu phải có các biện pháp hỗ trợ chuẩn.

Thẩm phân thận không làm tăng độ thanh thải vì sildenafil gắn với protein huyết tương và không bị thải trừ qua nước tiểu.

BẢO QUẢN:

Bảo quản nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

DẠNG BÀO CHẾ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 4 viên nén bao phim.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở

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 bởi:

AUROCHEM PHARMACEUTICALS (I) PVT, LTD

At 58, Palghar Taluka Ind. Co-Op. Estate Ltd. Palghar-401 404, Maharashtra, India

Cơ sở đăng ký lưu hành:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VIỆT AN

Số 278 Lê Trọng Tấn, Phường Khương Mai, Quận Thanh Xuân, TP Hà Nội

Ngày xem xét lại tờ hướng dẫn sử dụng: 25/03/2013



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh