

R_x: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

GMP - WHO

Viên nén bao phim *QUAFANAFIL*

1. Tên thuốc: *Quafanafil*.

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

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

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 Quafanafil chứa:

Thành phần dược chất: Sildenafil citrat (tương đương với 50 mg sildenafil)70 mg;

Thành phần tá dược (Lactose monohydrat; Avicel PH 101; PVP K30; Disolcel; CaHPO₄; Magnesi stearat; HPMC E₆; PEG₆₀₀₀; Talc; Titan dioxyd; Idigo carmin lake) vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim màu xanh, một mặt nhẵn, mặt kia có vạch ngang ở giữa bề đôi được, cạnh và thành viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Sildenafil dùng để điều trị các tình trạng 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.

Sildenafil chỉ có tác dụng khi có kích thích tình dục kèm theo.

6. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng:

- **Đối với người lớn:** Liều khuyến cáo là 50 mg (1 viên) dùng khi cần thiết, uống khoảng một giờ trước khi quan hệ tình dục. Dựa trên hiệu quả và khả năng dung nạp, liều có thể tăng lên 100 mg (2 viên) hoặc giảm xuống 25 mg (1/2 viên). Liều khuyến cáo tối đa là 100 mg (2 viên). Tần suất dùng thuốc tối đa được đề nghị là 1 lần mỗi ngày. Nếu dùng Sildenafil cùng với thức ăn, thời điểm bắt đầu tác dụng có thể bị chậm hơn so với lúc đói (xem Mục: ***Dược động học***).

- **Đối với người cao tuổi:** Không cần phải điều chỉnh liều đối với người cao tuổi (≥ 65 tuổi).

- **Đối với bệnh nhân suy thận:**

Khuyến cáo về liều dùng như “Sử dụng cho người lớn” áp dụng cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin = 30-80 ml/phút).

Vì độ thanh thải sildenafil giảm ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) nên cân nhắc liều 25 mg (1/2 viên). Dựa trên hiệu quả và khả năng dung nạp, liều dùng có thể tăng dần lên 50 mg (1 viên) và 100 mg (2 viên) nếu cần.

- **Đối với bệnh nhân suy gan:**

Vì độ thanh thải sildenafil giảm ở những bệnh nhân suy gan (ví dụ như xơ gan) nên cân nhắc liều 25 mg (1/2 viên). Dựa trên hiệu quả và khả năng dung nạp, liều có thể tăng dần lên 50 mg (1 viên) và 100 mg (2 viên) nếu cần.

- **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 cáo dùng đồng thời với sildenafil (xem Mục: ***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc***), nên cân nhắc liều khởi đầu là 25 mg (1/2 viên) ở bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc 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 hạ α giao cảm trước khi bắt đầu trị liệu với sildenafil. Ngoài ra, nên cân nhắc bắt đầu dùng sildenafil với liều 25 mg (1/2 viên): (xem Mục: ***Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*** và Mục: ***Tương tác, tương kỵ của thuốc***).

Cách dùng: Sildenafil dùng theo đường uống.

7. Chống chỉ định:

- Chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân dị ứng với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Sildenafil làm tăng tác dụng hạ huyết áp của nitrat cấp và mạn tính. Vì vậy chống chỉ định dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng chất cung cấp nitric oxid, các nitrat hữu cơ hay những nitric hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào dù là thường xuyên hay ngắt quãng.
- Chống chỉ định dùng đồng thời các tác nhân ức chế PDE 5, bao gồm sildenafil với chất kích thích guanylate cyclase như riociguat, do có khả năng gây ra hạ huyết áp triệu chứng (xem Mục: **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Các thuốc điều trị rối loạn cương dương (bao gồm sildenafil), không nên được sử dụng ở những nam giới không nên quan hệ tình dục (ví dụ: bệnh nhân mắc các rối loạn tim mạch nghiêm trọng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).
- Sildenafil chống chỉ định ở những bệnh nhân mất thị lực ở một mắt do bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ trước không do động mạch (NAION), bất kể tình trạng này có liên quan đến việc tiếp xúc với chất ức chế PDE 5 trước đó hay không (xem Mục: **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu ở các nhóm bệnh nhân sau đây và do đó chống chỉ định sử dụng: suy gan nặng, hạ huyết áp (huyết áp < 90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim và các rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền như viêm võng mạc sắc tố (một số ít bệnh nhân này mắc các rối loạn di truyền về gen phosphodiesterase ở võng mạc).

8. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng:

Phải khai thác tiền sử và khám lâm sàng tỉ mỉ để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định những nguyên nhân tiềm ẩn trước khi cân nhắc điều trị thích hợp.

Các yếu tố nguy cơ tim mạch:

- Trước khi bắt đầu bất kỳ phương pháp điều trị nào cho chứng rối loạn cương dương, bác sĩ nên cân nhắc tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì mức độ nguy cơ tim mạch liên quan đến hoạt động tình dục. Sildenafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua (xem Mục: **Đặc tính dược lực học**). Trước khi kê đơn sildenafil, 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 như hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn) hay mắc hội chứng teo đa hệ thống (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 là những người cần phải rất cân nhắc khi điều trị.

- 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, đau thắt ngực không ổn định, đột tử do 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 sau khi đưa ra thị trường có liên quan về mặt 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 biến cố được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi quan hệ tình dục và một số ít biến cố được báo cáo xảy ra ngay sau khi sử dụng 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 dương:

+ Các thuốc điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có các biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gấp khúc, bệnh xơ hóa 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 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 PDE 5 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.

- Tác động lên thị lực: Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION), một bệnh hiểm 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. Hầu hết những bệnh nhân này đã có các yếu tố nguy cơ như tỷ lệ chén thị giác thấp so với đĩa thị giác (đĩa thị giác tăng), trên 50 tuổi, tiểu đường, cao huyết áp, bệnh mạch vành, lipid máu cao và hút thuốc. Một nghiên cứu quan sát đánh giá liệu rằng việc sử dụng gần đây của chất ức chế PDE5 như một nhóm thuốc có liên quan đến việc khởi phát cấp tính NAION hay không. Kết quả gợi ý rằng nguy cơ bị NAION tăng gần gấp đôi trong vòng 5 chu kỳ bán thải của chất ức chế PDE5 được dùng. Dựa trên y văn đã xuất bản, tỷ lệ mắc mới hàng năm của NAION là 2,5 - 11,8 ca trên 100.000 nam giới độ tuổi ≥ 50 hàng năm trong dân số nói chung. Trong trường hợp mất thị lực đột ngột, cần khuyến bệnh nhân ngưng dùng sildenafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay.

Người đã từng bị bệnh NAION có nguy cơ tái phát NAION tăng lên. Vì vậy bác sĩ cần thảo luận với những bệnh nhân như vậy về nguy cơ này và việc liệu họ có bị ảnh hưởng xấu nếu sử dụng chất ức chế PDE5 hay không. Các chất ức chế PDE5, kể cả sildenafil cần được dùng thận trọng ở những bệnh nhân này và chỉ khi lợi ích dự kiến vượt trội so với nguy cơ.

- Sử dụng đồng thời với ritonavir: Không khuyến cáo dùng đồng thời sildenafil với ritonavir (xem Mục: **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

- Sử dụng đồng thời với thuốc hủy α giao cảm: Cần thận trọng khi chỉ định sildenafil cho bệnh nhân đang dùng thuốc hủy 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 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 áp khi dùng các thuốc hủy α giao cảm trước khi bắt đầu điều trị bằng sildenafil. Nên cân nhắc bắt đầu điều trị bằng sildenafil ở liều 25 mg (xem mục: **Cách dùng, liều dùng**). Ngoài ra, bác sĩ cần khuyến bệnh nhân những việc cần làm trong trường hợp có triệu chứng của hạ huyết áp tư thế.

- Tác dụng đến khả năng chảy máu: 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 dạ dày cấp tính, do đó chỉ nên dùng sildenafil cho những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích-rủi ro.

- Giảm hay mất thính lực đột ngột đã được báo cáo trên một số lượng nhỏ các trường hợp sử dụng các chất ức chế PDE5, bao gồm sildenafil trong các thử nghiệm lâm sàng và sau khi lưu hành. Hầu hết các bệnh nhân này có các yếu tố nguy cơ đối với việc giảm hay mất thính lực đột ngột. Không thiết lập được mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng các chất ức chế PDE5 và việc giảm hay mất thính lực đột ngột. Trong các trường hợp bị giảm hay mất thính lực đột ngột, bệnh nhân được khuyến nên ngừng uống sildenafil và khám bác sĩ ngay lập tức.

- Do có thành phần tá dược lactose nên thuốc này không nên sử dụng trong trường hợp bệnh nhân bị bệnh galactose huyết bẩm sinh, kém hấp thu glucose và galactose hoặc thiếu enzym lactase.

Phụ nữ: Sildenafil không được chỉ định sử dụng cho phụ nữ.

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

- Sildenafil không được chỉ định sử dụng cho phụ nữ.
- Chưa có nghiên cứu đầy đủ và thích hợp ở phụ nữ mang thai và cho con bú.
- Nghiên cứu trên chuột và thỏ sau khi dùng sildenafil đường uống, không thấy các bằng chứng về khả năng gây quái thai, giảm khả năng sinh sản, hoặc những tác dụng bất lợi cho sự phát triển của phôi và thai nhi.
- Không có tác dụng nào đối với khả năng di chuyển hoặc hình thái của tinh trùng sau khi uống liều đơn sildenafil 100 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh (xem Mục: **Đặc tính dược lực học**).

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

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

Vì tình trạng chóng mặt và thay đổi thị lực đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với sildenafil, bệnh nhân nên biết cách họ phản ứng như thế nào với thuốc trước khi lái xe và vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

*** Tương tác của các thuốc khác lên sildenafil:**

Nghiên cứu invitro:

- 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 các phân nhóm này có thể làm giảm độ thanh thải sildenafil và các tác nhân gây kích thích những phân nhóm này có thể làm tăng độ thanh thải sildenafil.

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 gây ức chế CYP3A4 (như ketoconazol, erythromycin, cimetidin) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil. Mặc dù không thấy tăng tỷ lệ tác dụng phụ ở những bệnh nhân này, nhưng khi dùng đồng thời sildenafil với thuốc ức chế CYP3A4, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu là 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 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: **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**) và trong mọi trường hợp, liều tối đa của sildenafil không được vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

- Dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với tác nhân ức chế protease của HIV saquinavir (1200 mg dùng 3 lần/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.

- Khi dùng đồng thời một liều đơn 100 mg sildenafil với Erythromycin (500 mg, dùng 2 lần/ngày trong 5 ngày) là một tác nhân ức chế trung bình CYP3A4, đã làm tăng diện tích dưới đường cong sildenafil (AUC) lên tới 182%. Ở những tình nguyện viên nam khỏe mạnh, không có bằng chứng về tác dụng của azithromycin (500 mg/ngày trong 3 ngày) đối với AUC, C_{max}, T_{max}, hằng số tốc độ thải trừ hoặc thời gian bán thải của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính của nó. Cimetidin (800 mg), một chất ức chế cytochrom P450 và ức chế không đặc hiệu CYP3A4, làm tăng nồng độ của sildenafil trong huyết tương lên 56% khi dùng đồng thời với sildenafil (50mg) cho những tình nguyện viên khỏe mạnh.

- Nước ép bưởi là chất ức chế yếu quá trình chuyển hóa ở thành ruột của CYP3A4 và có thể làm tăng nhẹ nồng độ sildenafil trong huyết tương.

- Những liều đơn các thuốc kháng acid (magiê hydroxyd, nhôm hydroxyd) không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của sildenafil.

- Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể không được tiến hành đối với tất cả các sản phẩm thuốc, nhưng dữ liệu dược động học trong các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng, các tác nhân ức chế CYP2C9 (như tolbutamide, warfarin, phenytoin), chất ức chế CYP2D6 (như các thuốc ức chế tái hấp thu có chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng), thuốc lợi tiểu thiazid và các thuốc lợi tiểu liên quan, thuốc lợi tiểu quai và giữ kali, chất ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic hoặc chất gây cảm ứng chuyển hóa CYP450 (như rifampicin, barbiturat) đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil.

- 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 (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%. Do đó, việc dùng đồng thời các chất cảm ứng CYP3A4 mạnh, chẳng hạn như rifampin, được cho là sẽ làm giảm nồng độ sildenafil trong huyết tương nhiều hơn.

- Nicorandil là hỗn hợp của chất hoạt hóa kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat nên nó có khả năng gây ra tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

*** Tương tác của sildenafil lên các thuốc khác:**

Nghiên cứu invitro:

- Sildenafil là một tác nhân ức chế yếu các cytochrom P₄₅₀ phân nhóm 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 (IC₅₀>150 µM). Do sau khi dùng liều khuyến cáo có nồng độ đỉnh sildenafil trong huyết tương xấp xỉ 1 µM, nên sildenafil sẽ không làm thay đổi độ thanh thải các cơ chất của các isoenzym này.

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

Nghiên cứu invivo:

- 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 các chất cho nitric oxid, các nitrat hữu cơ hay nitric hữu cơ dưới bất kỳ hình thức nào (xem Mục: **Chống chỉ định**).

- Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp khi dùng thuốc ức chế PDE 5 kết hợp 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 PDE 5. Chưa có bằng chứng về tác dụng lâm sàng có lợi của sự kết hợp này trong quần thể được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với thuốc ức chế PDE 5, bao gồm sildenafil (xem Mục: **Chống chỉ định**).

- Dùng đồng thời sildenafil cho những bệnh nhân đang dùng thuốc hủy α giao cảm có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng. Điều này rất có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil (xem mục: **Cách dùng, liều dùng** và mục: **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng**). Trong 3 nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc, thuốc hủy α giao cảm doxazosin (4 mg và 8 mg) và sildenafil (25 mg, 50 mg hoặc 100 mg) được chỉ định dùng đồng thời cho các bệnh nhân bị phì đại 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, 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 choáng váng nhưng không ngất xỉu.

- Không có tương tác có ý nghĩa nào khi chỉ định đồng thời sildenafil (50 mg) với tolbutamid (250 mg) hoặc warfarin (40 mg) (là các chất được chuyển hóa bởi CYP2C9).

- Sildenafil (50 mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do acetyl salicylic acid (150 mg) gây ra.

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

- Việc gộp chung các nhóm thuốc chống tăng huyết áp sau đây: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng angiotensin II, các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp (thuốc giãn mạch và tác dụng trung ương), thuốc chẹn neurone adrenergic, thuốc chẹn kênh calci và thuốc chẹn thụ thể α-adrenergic, cho thấy không có sự khác biệt về tác dụng phụ ở những bệnh nhân dùng sildenafil so với điều trị bằng giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, trong đó sildenafil (100 mg) được dùng đồng thời với amlodipin ở những bệnh nhân tăng huyết áp (ở tư thế nằm ngửa chỉ làm giảm thêm huyết áp 8 mmHg đối với huyết áp tâm thu và 7 mmHg đối với huyết áp tâm trương). Những sự giảm thêm về huyết áp này có mức độ tương tự như những sự giảm thêm được thấy khi chỉ dùng sildenafil cho những người tình nguyện khỏe mạnh (xem Mục: **Đặc tính dược lực học**).

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

- Ở những nam tình nguyện viên khỏe mạnh, sildenafil ở trạng thái ổn định (80 mg, 3 lần/ngày) làm tăng AUC, C_{max} lần lượt là 49,8% và 42% của bosentan (125 mg, 2 lần/ngày).

- Việc bổ sung một liều sildenafil duy nhất vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến việc giảm huyết áp đáng kể hơn so với việc chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi bắt đầu dùng sildenafil ở những bệnh nhân được điều trị bằng 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.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Hồ sơ an toàn của Sildenafil dựa trên 9570 bệnh nhân trong 74 nghiên cứu lâm sàng mù đôi có đối chứng giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trong các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng sildenafil là đau đầu, đỏ bừng, khó tiêu, nghẹt mũi, chóng mặt, buồn nôn, nóng bừng, rối loạn thị giác, chứng xanh tím và mờ mắt.

Các tác dụng không mong muốn từ quá trình giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường đã được thu thập trong khoảng thời gian ước tính > 10 năm. Vì không phải tất cả các tác dụng không mong muốn đều được báo cáo cho nhà sản xuất và được đưa vào cơ sở dữ liệu an toàn nên tần suất của các phản ứng này không thể xác định một cách đáng tin cậy.

Trong bảng dưới đây, tất cả các phản ứng có hại quan trọng về mặt y học, xảy ra trong các thử nghiệm lâm sàng với tỷ lệ mắc cao hơn giả dược được liệt kê theo nhóm hệ thống cơ quan và tần suất: Rất hay gặp ($ADR \geq 1/10$); Thường gặp ($1/100 < ADR < 1/10$); Ít gặp ($1/1000 < ADR < 1/100$); Hiếm gặp ($1/10.000 < ADR < 1/1000$).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng tác dụng không mong muốn của thuốc

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất hay gặp $ADR \geq 1/10$	Thường gặp $1/100 \leq ADR \leq 1/10$	Ít gặp $1/1000 \leq ADR \leq 1/100$	Hiếm gặp $1/10.000 \leq ADR \leq 1/1000$
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng			Viêm mũi	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Phản ứng quá mẫn	
Rối loạn hệ thống thần kinh	Đau đầu	Choáng váng.	Buồn ngủ; rối loạn cảm giác	Tai biến mạch máu não; thiếu máu cục bộ thoáng qua; động kinh*; động kinh tái phát*; ngất xỉu.
Rối loạn mắt		Mắt mờ; rối loạn thị giác; rối loạn sắc thị **	Rối loạn chảy nước mắt***, đau mắt; sợ ánh sáng; chói mắt; chứng sung huyết; chứng hoa mắt; viêm kết mạc.	Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ không do động mạch (NAION)*; tắc mạch võng mạc*; xuất huyết võng mạc; rối loạn võng mạc; tăng nhãn áp; giảm thị lực; song thị; giảm thị lực; cận thị; mờ mắt; chứng ruồi bay trước mắt; loạn sắc tố mỏng mắt; giãn động tử; nhìn thấy quầng sáng; phù mắt; sung mắt; rối loạn mắt; sung huyết kết mạc; kích ứng mắt; cảm giác bất thường ở mắt; phù mí mắt; sự đổi màu cũng mạc.
Rối loạn thính giác			Ù tai; chóng mặt.	Điếc
Rối loạn tim			Nhịp tim nhanh; đánh trống ngực	Từ vong đột ngột do tim*; nhồi máu cơ tim; rối loạn nhịp thất*; rung nhĩ; đau thất ngực không ổn định.
Rối loạn mạch máu		Đỏ bừng mặt; nóng bừng.	Chứng tăng huyết áp; hạ huyết áp	

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Chảy máu cam; tắc xoang.	Co thắt họng; phù mũi, khô mũi.
Rối loạn tiêu hóa		Buồn nôn; khó tiêu.	Chứng trào ngược dạ dày thực quản; nôn mửa; đau bụng trên, khô miệng.	Giảm xúc giác miệng.
Rối loạn da và các mô dưới da			Phát ban	Hội chứng Stevens-Johnson*; hoại tử biểu mô nhiễm độc* (TEN)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Đau cơ; đau tứ chi.	
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu ra máu	
Rối loạn hệ thống sinh sản và tuyến vú				Cương dương không mong muốn*; xuất huyết dương vật; xuất tinh ra máu; 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	

* ADR được xác định sau khi lưu hành thuốc.

** Rối loạn sắc thị: Chứng nhìn màu lục, loạn sắc thị, chứng nhìn xanh, chứng thấy sắc đỏ, chứng thấy sắc vàng.

*** Rối loạn chảy nước mắt: Mắt khô, Rối loạn tuyến lệ và Tăng chảy nước mắt.

- Với liều lớn hơn liều đã khuyến cáo thì các tác dụng không mong muốn cũng vẫn là các tác dụng đã liệt kê ở trên, nhưng nói chung sẽ gặp nhiều hơn.

Qua phân tích các thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả được gồm hơn 700 người hàng năm dùng giả được và 1300 người hàng năm dùng sildenafil, không thấy có sự khác biệt nào giữa 2 nhóm về tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim (MI) và tỷ lệ tử vong do tim mạch. Đối với cả 2 nhóm thì tỷ lệ nhồi máu cơ tim (MI) là 1,1/100 người hàng năm, còn tỷ lệ tử vong do tim mạch là 0,3/100 người hàng năm.

“Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia”.

13. Quá liều và cách xử trí:

* **Quá liều:** Nghiên cứu trên người tình nguyện dùng đơn liều 800 mg sildenafil cho thấy các tác dụng không mong muốn ở liều này tương tự như ở liều thấp, nhưng tần suất gặp và mức độ thì tăng lên.

Liều 200 mg không dẫn đến tăng hiệu quả nhưng tỷ lệ trường hợp không mong muốn (nhức đầu, đỏ bừng, chóng mặt, khó tiêu, nghẹt mũi, rối loạn thị giác) 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.

14. Đặc tính dược lực học:

- **Nhóm dược lý:** Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5; Mã ATC: G04B E03.

Cơ chế tác dụng:

Sildenafil dùng đường uống để điều trị rối loạn cương dương. 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 hóa enzym

guanylat cyclase, enzym 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 chọn lọc guanosin monophosphat vòng (cGMP- cyclic guanosine monophosphat) - phosphodiesterase đặc hiệu typ 5 (PDE 5).

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 PDE 5, chất này có tác dụng phân hủy cGMP trong thể hang.

Khi bị kích thích tình dục tạo ra sự giải phóng NO tại chỗ, thì sự ức chế PDE 5 của sildenafil sẽ làm tăng lượng cGMP trong thể hang, kết quả làm giãn cơ trơn và tăng dòng máu tới thể hang. Do đó, cần phải có kích thích tình dục để sildenafil tạo ra các tác dụng được lý có lợi như mong muốn.

Tác dụng dược lực học:

Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy sildenafil ức chế chọn lọc PDE 5, là chất tham gia vào quá trình cương cứng. Tác dụng của sildenafil chọn lọc trên PDE 5 mạnh hơn các phosphodiesterase đã được biết khác: Gấp 10 lần đối với PDE 6 (chất tham gia vào con đường dẫn truyền ánh sáng ở võng mạc). Ở liều khuyến cáo tối đa, sildenafil có tính chọn lọc gấp 80 lần so với PDE 1 và gấp hơn 700 lần so với PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 và 11. Đặc biệt, sildenafil có tính chọn lọc gấp hơn 4.000 lần đối với PDE 5 so với PDE 3 (dạng phosphodiesterase đặc hiệu cAMP tham gia vào quá trình kiểm soát khả năng co bóp của tim).

Các nghiên cứu lâm sàng:

- Hai nghiên cứu lâm sàng được thiết kế riêng để đánh giá khoảng thời gian sau khi dùng thuốc mà sildenafil có thể tạo ra sự cương cứng để đáp ứng với kích thích tình dục. Trong một nghiên cứu về phép đo thể tích dương vật (RigiScan) trên những bệnh nhân nhịn ăn, thời gian trung bình để bắt đầu cương cứng đối đến khi đạt được sự cương cứng 60 % (đủ để giao hợp) là 25 phút (dao động từ 12-37 phút) khi dùng sildenafil. Trong một nghiên cứu RigiScan riêng biệt khác, sildenafil vẫn có thể tạo ra sự cương cứng để đáp ứng với kích thích tình dục sau 4-5 giờ dùng thuốc.

- Sildenafil làm giảm nhẹ và thoáng qua huyết áp nhưng không chuyển thành tác dụng trên lâm sàng. Huyết áp tâm thu giảm tối đa trung bình là 8,4 mmHg, còn huyết áp tâm trương giảm tối đa trung bình là 5,5 mmHg (đo ở tư thế nằm ngửa) sau khi dùng liều 100 mg. Mức giảm huyết áp này phù hợp với tác dụng giãn mạch của sildenafil, có thể là do nồng độ cGMP tăng trong cơ trơn mạch máu. Liều uống đơn lẻ sildenafil lên đến 100 mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh không tạo ra tác dụng có liên quan về mặt lâm sàng trên ECG.

- Trong nghiên cứu về huyết động trên 14 bệnh nhân bị 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 dòng chảy qua các động mạch vành bị hẹp.

- Một thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng với giả dược trên 144 bệnh nhân rối loạn cương dương và đau thắt ngực ổn định. Những bệnh nhân này dùng thuốc chống đau thắt ngực thường xuyên (ngoại trừ nitrat). Kết quả cho thấy không có sự khác biệt có liên quan về mặt lâm sàng giữa sildenafil và giả dược về thời gian đến khi giới hạn 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 60 phút khi dùng liều 100 mg sildenafil, còn sau 120 phút 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 enzym này có nhiều ở võng mạc. Sildenafil không có ảnh hưởng nào trên tính linh hoạt của thị giác, sự nhạy cảm ánh sáng.

- Trong một nghiên cứu ngang có đối chứng ở bệnh nhân thoái hóa điểm vàng có liên quan tới tuổi (n=9) thì sildenafil (liều đơn, 100 mg) không thấy có ảnh hưởng nào có ý nghĩa trên lâm sàng lên các thử nghiệm thị lực (tính linh hoạt của thị lực, lưới Amsler, phân biệt màu, tín hiệu đèn giao thông, thị trường kẻ Humphrey).

- Không có tác dụng nào đối với khả năng di chuyển hoặc hình thái của tinh trùng sau khi uống liều duy nhất 100 mg sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh (xem Mục: **Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú**).

Thông tin thêm về các thử nghiệm lâm sàng:

- Trong các thử nghiệm lâm sàng, sildenafil đã được dùng cho hơn 8000 bệnh nhân trong độ tuổi từ 19-87. Các nhóm bệnh nhân sau đây được đại diện: 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 sau đây không được 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 tình trạng tim mạch (xem Mục: **Chống chỉ định**).

- Trong các nghiên cứu liều cố định, tỷ lệ bệnh nhân báo cáo rằng việc điều trị 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 với kết quả 25 % ở nhóm dùng giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, tỷ lệ ngừng thuốc do sildenafil thấp và tương tự như giả dược.

Trong tất cả các thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân báo cáo cải thiện khi dùng sildenafil như sau: rối loạn cương dương do tâm lý (84 %), rối loạn cương dương hỗn hợp (77 %), rối loạn cương dương tạm thời (68 %), người cao tuổi (67%), đái tháo đường (59 %), bệnh tim thiếu máu cục bộ (69 %), tăng huyết áp (68 %), TURP (61 %), cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ (43 %), chấn thương tủy sống (83 %), trầm cảm (75 %). Tính an toàn và hiệu quả của sildenafil vẫn được duy trì trong các nghiên cứu dài hạn.

- Đối với trẻ em: Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ báo cáo kết quả nghiên cứu về Sildenafil đối với trẻ em để điều trị rối loạn cương dương. Không dùng sildenafil cho trẻ em dưới 18 tuổi.

15. Đặc tính dược động học:

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% (khoảng 25-63 %). Sau khi uống thuốc, AUC và Cmax của sildenafil tăng theo liều vượt quá phạm vi liều khuyến cáo (25-100mg).

Khi dùng sildenafil cùng thức ăn, tốc độ hấp thu giảm, với thời gian giảm trung bình của Tmax là 60 phút và Cmax giảm trung bình là 29 %.

Phân bố:

Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (Vd) là 105 L, phân bố tập trung vào các mô. Sau khi uống một liều duy nhất 100 mg, nồng độ sildenafil trong huyết tương tối đa trung bình là khoảng 440 ng/ml (CV 40 %). Vì sildenafil (và chất chuyển hóa chính ở vòng tuần hoàn lớn là N-desmethyl) liên kết 96 % với protein huyết tương, nên nồng độ sildenafil tự do tối đa trong huyết tương trung bình là 18 ng/ml (38 nM). Liên kết protein không phụ thuộc vào nồng độ tổng của thuốc.

Nồng độ của sildenafil trong tinh dịch của những người 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 enzyme CYP3A4 (đường chính) và CYP2C9 (đường phụ) ở gan. Các chất chuyển hóa ở vòng chuyển hóa chính của sildenafil tạo ra từ quá trình N-desmethyl hóa, và sau đó lại được chuyển hóa tiếp. Các chất chuyển hóa 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 41L/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).

Đối với người cao tuổi (> 65 tuổi):

Trên những người cao tuổi 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 (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 %.

Đối với bệnh nhân suy thận:

Ở 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. AUC và Cmax trung bình của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng tới 126 % và 73% tương ứng so với những người tình nguyện cùng độ tuổi không bị suy thận. Tuy nhiên, do sự thay đổi lớn giữa các đối tượng, những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trên 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 Cmax (88%) so với người ở cùng độ tuổi nhưng không bị suy thận. Ngoài ra, các giá trị AUC và Cmax của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng có ý nghĩa 200 % và 79 % lần lượt ở các đối tượng suy thận nặng so với các đối tượng có chức năng thận bình thường.

Đối với bệnh nhân suy gan:

Trên người bị xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A, Child-Pugh B) độ thanh thải của sildenafil giảm, kết quả làm tăng AUC (84%) và Cmax (47%) so với người không bị suy gan ở cùng độ tuổi. Dược động học của sildenafil ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh C) chưa được nghiên cứu.

*** Các dữ liệu tiền lâm sàng:**

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 dữ liệu an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính đối với sinh sản và phát triển.

16. Quy cách đóng gói: Vi Al/PVC 4 viên, Hộp 01 vi x 4 viên.

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

* **Điều kiện bảo quản:** Để nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

* **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

* **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Công ty CP Dược phẩm Quảng Bình

Số 46, Đường Hữu Nghị, Phường Bắc Lý, TP. Đồng Hới, Tỉnh Quảng Bình.

Ngày 05 tháng 02 năm 2025

CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM QUẢNG BÌNH

TỔNG GIÁM ĐỐC



CT HĐQT - TỔNG GIÁM ĐỐC
DS Phan Văn Ngọc