

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 23/10/2019

Hindgra-100

Sildenafil Citrate Tablets

Hindgra-100

Thành phần:
 Mỗi viên nén bao phim chứa:
 Sildenafil citrat tương đương Sildenafil 100 mg

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Bảo quản: nơi khô mát, ở nhiệt độ không quá 30°C.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
 Để xa tầm tay trẻ em

Sản xuất tại:
AXON DRUGS PVT. LTD.,
 148/12B, Chennai - Bangalore Highway,
 Chembarambakkam - 602 103,
 Tamil Nadu, Ấn Độ.



08906040022366

Rx PRESCRIPTION DRUG
Thuốc bán theo đơn



Hindgra
100
forever...

Sildenafil Citrate Tablets

Tablets
Hộp 1 vỉ x 4 viên

Hindgra-100



HIGH QUALITY
GMP
STANDARD

Nhà nhập khẩu:
SDK

Số lô SX
NSX
HD



Sri Vaishnavi Graphics Pvt. Ltd.,				Remarks
Date	13-8-2012 by mail	Spec.	-	6-3-13=> Added New Barcode
Code No.		Finishing	-	
Size	L-60, B-15, H-80	Embossing	YES	
Die No.	512 UPS	Foil	-	
Colours	4 => CMYK			

WAS

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC HINDGRA-100

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: Hindgra-100

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa

Dược chất: Sildenafil citrat tương đương sildenafil 100 mg

Tá dược: microcrystallin cellulose, tinh bột ngô, calci hydrogen phosphat, gelatin, natri benzoat, talc tinh khiết, magnesi stearat, colloidal anhydrous silica, hypromellose, macrogol 6000, titan dioxyd, lake indigo carmin, nước tinh khiết *

* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hai mặt lõm, màu xanh, hình thoi.

4. Chỉ định:

Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới, là tình trạng mất 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 đi kèm.

5. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng cho người lớn từ 18 tuổi:

Liều dùng khuyến cáo là 50 mg, dùng khi cần thiết, khoảng 1 giờ trước khi có hoạt động tình dục. Dựa trên dữ liệu về hiệu quả và khả năng dung nạp, liều dùng có thể tăng lên đến 100 mg hoặc giảm xuống 25 mg. Liều dùng không quá 100 mg 1 ngày, số lần dùng thuốc không quá 1 lần 1 ngày. Thuốc uống cùng thức ăn sẽ bắt đầu tác dụng chậm hơn uống lúc đói.

Người già:

Không cần điều chỉnh liều ở người già (trên 65 tuổi)

Trẻ em:

Chống chỉ định cho trẻ em dưới 18 tuổi

Bệnh nhân suy gan:

N/A2

Vì độ thanh thải sildenafil giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan (chẳng hạn, xơ gan), liều khuyến cáo là 25 mg. Dựa trên dữ liệu về hiệu quả và khả năng dung nạp, liều dùng có thể tăng từng bước lên 50 mg và 100 mg nếu cần thiết.

Bệnh nhân suy thận:

Với bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin = 30-80 ml/phút), không cần điều chỉnh liều.

Vì độ thanh thải sildenafil giảm ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), liều khuyến cáo là 25 mg. Dựa trên dữ liệu về hiệu quả và khả năng dung nạp, liều dùng có thể tăng từng bước lên 50 mg và 100 mg nếu cần thiết.

Sử dụng cùng thuốc khác:

Ngoại trừ ritonavir được khuyến cáo không nên dùng cùng sildenafil, khi dùng đồng thời sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4, liều khởi điểm sildenafil là 25 mg.

Để giảm tối thiểu nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng ở những bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chẹn alpha, bệnh nhân nên được điều trị ổn định với liệu pháp chẹn alpha trước khi bắt đầu sử dụng sildenafil. Ngoài ra, nên bắt đầu sildenafil với liều 25 mg.

Đường dùng: dùng đường uống.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Những bệnh nhân dùng thuốc có nitrat và các chất cho nitric oxid (NO) bao gồm cả nitroglycerin, cả dùng thường xuyên và gián đoạn, ở bất kỳ dạng bào chế nào, viên uống, miếng dán, kem hay dạng thuốc tiêm.

Không dùng các thuốc điều trị cương dương (bao gồm sildenafil) cho bệnh nhân nam mà hoạt động tình dục không được khuyến khích (bệnh nhân rối loạn tim mạch nặng gồm đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).

Bệnh nhân mất thị lực 1 mắt do bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trũng không do nguyên nhân động mạch (NAION), có hoặc không liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế PDE5 trước đó.

Bệnh nhân suy gan nặng, bệnh nhân hạ huyết áp ($\leq 90/50$ mmHg), tiền sử gần đây bị đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim, rối loạn võng mạch thoái hóa di truyền (ví dụ viêm võng mạch sắc tố do rối loạn PDE võng mạc di truyền).

Dùng cùng các chất ức chế men guanyl cyclase như riociguat vì nguy cơ dẫn đến hạ huyết áp.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cần phải kiểm tra sức khỏe để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định các nguyên nhân tiềm ẩn trước khi bắt đầu điều trị.

Các yếu tố nguy cơ tim mạch

Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, cần xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì hoạt động tình dục có thể gây ra ảnh hưởng đến tình trạng tim mạch. Sildenafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua.

Trước khi kê đơn sildenafil, cần cân nhắc xem bệnh nhân có nguy cơ tiềm ẩn nào có thể bị ảnh hưởng bất lợi bởi tác dụng giãn mạch của thuốc, đặc biệt là khi kết hợp với hoạt động tình dục. Các bệnh nhân có nguy cơ giãn mạch tăng lên gồm những người bị tắc nghẽn dòng chảy thất trái (ví dụ, hẹp động mạch chủ, chứng cơ tim phì đại).

Các vấn đề tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột quỵ, loạn nhịp thất, xuất huyết não, cao huyết áp và hạ huyết áp đã được báo cáo trong thời gian sử dụng sildenafil. Hầu hết những bệnh nhân này có các yếu tố nguy cơ tim mạch trước đây. Nhiều vấn đề được báo cáo xảy ra trong hoặc ngay sau khi quan hệ tình dục và một số ít được báo cáo xảy ra trong thời gian ngắn sau khi sử dụng sildenafil mà không có hoạt động tình dục. Không thể xác định liệu những vấn đề này có liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ tim mạch hay không.

Chứng cương dương vật

Các thuốc điều trị rối loạn cương dương, bao gồm sildenafil, nên được sử dụng cẩn thận ở những bệnh nhân có biến dạng giải phẫu dương vật (như dương vật gấp khúc, xơ hóa thể hang hoặc bệnh Peyronie) hoặc ở những bệnh nhân có các bệnh dễ gây cương đau dương vật (như thiếu máu tế bào hình liềm, đa u tủy hoặc bệnh bạch cầu). Trong trường hợp cương dương vật kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân cần được hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu chứng cương dương vật không được điều trị ngay lập tức, tổn thương mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng giao cấu có thể xảy ra.

Dùng đồng thời với các thuốc ức chế PDE5 hoặc các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng đồng thời sildenafil với các thuốc ức chế PDE5 khác hoặc các thuốc điều trị tăng huyết áp động mạch phổi có chứa sildenafil, hoặc các thuốc điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó, không nên kết hợp các thuốc này với nhau.

Dùng đồng thời với ritonavir

Không nên dùng đồng thời ritonavir và sildenafil

Ảnh hưởng đến thị giác

Khuyến bệnh nhân hãy ngừng sử dụng sildenafil và liên hệ với bác sĩ khi đột ngột mất thị giác và thính giác. Không dùng sildenafil cho bệnh nhân bị mất thị giác ở một mắt gây bởi bệnh thần kinh thị giác trước do thiếu máu cục bộ không do viêm động mạch, không kể bệnh đó có liên quan với việc trước đây có dùng thuốc ức chế PDE5 hay không.

Dùng đồng thời với các thuốc chẹn alpha



Thận trọng khi dùng sildenafil ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chẹn alpha vì sự kết hợp này có thể dẫn đến hạ huyết áp ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Hạ huyết áp có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Để giảm tối đa khả năng hạ huyết áp tư thế đứng, bệnh nhân cần phải ở trong trình trạng ổn định về huyết động học khi dùng các thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu dùng sildenafil. Nên dùng liều khởi đầu 25 mg.

Ảnh hưởng đến chảy máu

Các nghiên cứu trên tiểu cầu người cho thấy sildenafil làm tăng hiệu quả chống đông máu của natri nitroprussid trên in vitro. Chưa có thông tin an toàn về việc sử dụng sildenafil ở bệnh nhân rối loạn chảy máu hoặc loét dạ dày hoạt động. Do đó, chỉ sử dụng sildenafil ở những bệnh nhân này sau khi đánh giá lợi ích-nguy cơ.

Không sử dụng sildenafil cho phụ nữ.

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

Sildenafil không chỉ định dùng ở phụ nữ.

Không có nghiên cứu đầy đủ và được kiểm soát tốt ở phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Không tìm thấy các tác dụng phụ liên quan trong các nghiên cứu sinh sản ở chuột và thỏ sau khi uống sildenafil.

Không có ảnh hưởng đến khả năng di chuyển hoặc hình thái học của tinh trùng sau khi dùng uống liều duy nhất 100 mg sildenafil ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Vì thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn như đau đầu, chóng mặt, ảnh hưởng đến tầm nhìn nên cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho người lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc đối với sildenafil

Trên in vitro

Sildenafil được chuyển hóa bởi CYP3A4 (chủ yếu) và CYP2C9 (một phần). Do đó, các thuốc ức chế các enzym này có thể giảm độ thanh thải sildenafil và các thuốc hoạt hóa các enzym này có thể tăng độ thanh thải sildenafil

Trên in vivo

Phân tích dược động học của các dữ liệu trên lâm sàng cho thấy độ thanh thải sildenafil giảm khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 (chẳng hạn, ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Mặc dù không quan sát thấy sự gia tăng các tác dụng phụ bất lợi trên các bệnh nhân này, khi dùng đồng thời sildenafil với các thuốc ức chế CYP3A4, nên dùng liều khởi đầu 25 mg.

Dùng đồng thời ritonavir (một chất ức chế P450 mạnh) ở trạng thái ổn định (500 mg 2 lần/ngày) với sildenafil (liều đơn 100 mg) dẫn đến C_{max} của sildenafil tăng 300% (gấp 4 lần) và AUC tăng 1000 % (11 lần). Sau 24 giờ, nồng độ sildenafil huyết tương vẫn xấp xỉ 200 ng/mL, so

MAE

sánh với nồng độ khoảng 5 ng/mL khi chỉ dùng sildenafil. Sildenafil không có ảnh hưởng đến dược động học ritonavir. Dựa trên các dữ liệu dược động học trên, không nên sử dụng đồng thời sildenafil và ritonavir và trong bất kỳ trường hợp nào, liều tối đa của sildenafil không vượt quá 25 mg trong vòng 48 giờ.

Dùng đồng thời saquinavir (một chất ức chế CYP3A4) ở trạng thái ổn định (1200 mg 3 lần/ngày) với sildenafil (liều đơn 100 mg) dẫn đến C_{max} của sildenafil tăng 140% và AUC tăng 210%. Sildenafil không có ảnh hưởng đến dược động học saquinavir. Các chất ức chế mạnh CYP3A4 hơn như ketoconazol và itraconazol có thể gây ra ảnh hưởng mạnh hơn.

Khi liều đơn 100 mg sildenafil được dùng với erythromycin, một chất ức chế CYP3A4 trung bình, ở trạng thái ổn định (500 mg 2 lần/ngày trong 5 ngày), AUC của sildenafil tăng 182%. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, không ghi nhận ảnh hưởng của azithromycin (500 mg ngày trong 3 ngày) đối với C_{max} , AUC, t_{max} , hằng số tốc độ thải trừ, hoặc thời gian bán thải tiếp theo của sildenafil hoặc chất chuyển hóa chính của sildenafil. Cimetidin (800 mg), một chất ức chế P450 và không ức chế cụ thể CYP3A4, làm tăng nồng độ sildenafil trong huyết tương lên 56% khi dùng đồng thời với sildenafil (50 mg) ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Nước bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của sildenafil.

Các liều đơn của các antacid (magnesi hydroxyd/alumini hydroxyd) không ảnh hưởng đến sinh khả dụng của sildenafil.

Mặc dù không có nghiên cứu tương tác cụ thể với từng thuốc, phân tích dược động học đã cho thấy không có ảnh hưởng đến dược động học của sildenafil khi dùng đồng thời các chất ức chế CYP2C9 (chẳng hạn tolbutamid, warfarin, phenytoin), chất ức chế CYP2D6 (chẳng hạn thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, thuốc chống trầm cảm ba vòng), thiazid và các thuốc lợi tiểu liên quan, các thuốc lợi tiểu vòng và giữ kali, ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn kênh calci, thuốc ức chế beta-adrenoreceptor hoặc các thuốc hoạt hóa chuyển hóa CYP450 (chẳng hạn rifampicin, các barbiturat). Trong một nghiên cứu trên các tình nguyện viên nam khỏe mạnh, dùng đồng thời bosentan (một chất hoạt hóa CYP3A4 trung bình, CYP2C9 và có thể 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 giảm C_{max} và AUC của sildenafil tương ứng 55,4% và 62,6%. Do đó, dùng đồng thời với các chất hoạt hóa CYP3A4 mạnh như rifampicin có thể dẫn đến giảm nồng độ sildenafil trong huyết tương nhiều hơn.

Nicorandil là một sự kết hợp của thuốc hoạt hóa kênh kali và nitrat. Do có thành phần nitrat, thuốc có thể tương tác nghiêm trọng với sildenafil.

Ảnh hưởng của sildenafil với các thuốc khác

Trên in vitro



Sildenafil là một chất ức chế yếu CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Khi nồng độ đỉnh của sildenafil khoảng $1 \mu M$ sau liều khuyến cáo, thuốc hầu như không thay đổi độ thanh thải của các chất nền của các isoenzym trên.

Không có dữ liệu về tương tác của sildenafil với các chất ức chế phosphodiesterase không cụ thể như theophylin hoặc dipyridamol.

Trên in vitro

Sildenafil có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat hữu cơ và do đó, bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang dùng các thuốc này.

Chống chỉ định dùng riociguat với các thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả sildenafil vì các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chỉ ra tác dụng hạ huyết áp hệ thống khi kết hợp.

Thận trọng khi dùng sildenafil hoặc các thuốc ức chế PDE5 ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chẹn alpha vì sự kết hợp này có thể dẫn đến hạ huyết áp ở một vài bệnh nhân nhạy cảm. Hạ huyết áp có thể xảy ra trong vòng 4 giờ sau khi dùng sildenafil. Nói chung, bệnh nhân phải được ổn định bằng trị liệu với thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu điều trị với các thuốc ức chế PDE5 với một liều thấp và được điều chỉnh tùy theo đáp ứng.

Không ghi nhận tương tác nghiêm trọng khi dùng sildenafil (50 mg) với tolbutamid (250 mg) hoặc warfarin (40 mg), cả hai chất này được chuyển hóa bởi CYP2C9.

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

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

Kết hợp các nhóm thuốc hạ huyết áp sau đây: thuốc lợi tiểu, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng angiotensin II, các thuốc chống cao huyết áp (thuốc giãn mạch và trung tâm), thuốc chẹn neuron adrenergic, thuốc chẹn kênh calci và chất chẹn alpha- adrenoceptor không thấy có sự khác biệt về mặt hiệu quả ở bệnh nhân dùng sildenafil so với giả dược. Trong một nghiên cứu tương tác cụ thể, khi sildenafil (100mg) được dùng đồng thời với amlodipin ở bệnh nhân tăng huyết áp, huyết áp tâm thu ở ngực giảm thêm 8 mmHg. Mức giảm huyết áp tâm trương tương ứng nằm ở khoảng 7 mmHg. Sự giảm huyết áp này tương tự như khi chỉ dùng sildenafil cho những người tình nguyện khỏe mạnh.

Sildenafil (100 mg) không ảnh hưởng đến động học ở trạng thái ổn định của HIV protease inhibitors, saquinavir và ritonavir, đều là chất nền của CYP3A4.

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

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh trung ương: nhức đầu, chóng mặt, mất ngủ, lo âu, choáng váng, sốt.

Tim mạch: đỏ bừng

Hô hấp: chảy máu cam, sung huyết mũi

Tiêu hóa: khó tiêu, tiêu chảy, nôn

Mắt: nhìn mờ, sợ ánh sáng, loạn sắc thị, không phân biệt được xanh/xanh lá cây, kích thích mắt, đau mắt, đỏ mắt.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Thần kinh trung ương: mất trí nhớ, trầm cảm, nhức nửa đầu, đau dây thần kinh, cơn động kinh, sóc, ngất, huyết khối não, chảy máu mạch não, xuất huyết trong não, xuất huyết dưới màng nhện.

Tim mạch: đau thắt ngực, ngêhễn dẫn truyền nhĩ-thất, ngừng tim, bệnh cơ tim, suy tim, tăng huyết áp, giảm huyết áp, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, đánh trống ngực, hạ huyết áp tư thế, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tâm thất.

Hô hấp: hen, xuất huyết phổi.

Tiêu hóa: viêm ruột kết, khó nuốt, xuất huyết trực tràng, viêm miệng.

Miễn dịch dị ứng: phản ứng quá mẫn, phản ứng dị ứng.

Da: phù, viêm da tróc

Sinh dục - tiết niệu: viêm bàng quang, huyết niệu, cương đau dương vật, đái dầm.

Nội tiết - chuyển hóa: tăng/giảm glucose huyết, tăng natri huyết, tăng acid uric huyết.

Thần kinh - cơ và xương: bệnh gút, nhược cơ, đứt gân.

Huyết học: thiếu máu, giảm bạch cầu, cơn tế bào hình liềm

Mắt: đục thủy tinh thể, chảy máu mắt, tăng nhãn áp, giãn đồng tử, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ không viêm động mạch, bệnh mạch hoặc xuất huyết võng mạc, mất trường nhìn, bong/kéo dẫn thể thủy tinh.

Tai: giảm thính giác, mất thính giác

ADR có tần suất không xác định

Tiêu hóa: viêm dạ dày

Da: ban, ban đỏ, rụng tóc lông

Sinh dục - tiết niệu: nhiễm khuẩn đường tiết niệu, to vú đàn ông

Thần kinh - cơ và xương: đau cơ, dị cảm, đau các chi, đau lưng

Hô hấp: khó thở, ho, viêm mũi, viêm xoang, viêm phế quản.

Khác: viêm mô tế bào.

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Nghiên cứu sử dụng quá liều duy nhất ở người tình nguyện, lên đến 800 mg cho biết các phản ứng ngoại ý đều giống như khi dùng các liều thấp hơn, nhưng tần số xuất hiện và mức độ trầm trọng đều tăng. Liều 200 mg không làm tăng tính hiệu quả của thuốc, nhưng tần số các tác dụng

ngoại ý (nhức đầu, òa bưng mặt, chóng mặt, rối loạn tiêu hóa, sung huyết mũi, thị giác thay đổi) đã tăng.

Trong trường hợp sử dụng quá liều, phải áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ và nâng đỡ chung. Chạy thận nhân tạo không phải là phương pháp đáng mong đợi để tăng cường sự thanh thải bởi vì sildenafil gắn chặt vào protein huyết tương và không đào thải vào nước tiểu.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế phosphodiesterase typ 5

Mã ATC: G04BE03

Sildenafil citrat, hoạt chất trong HINDGRA-100, được xếp vào nhóm chất ức chế chọn lọc của phosphodiesterase nhóm 5 (PDE5), được chỉ định trong điều trị chứng rối loạn cương dương. Sự ức chế PDE5 dẫn đến giảm chuyển hóa guanosin monophosphat vòng (cGMP), chất chịu trách nhiệm điều hòa giãn mạch nhóm nitric oxit (NO). Do đó nó tạo điều kiện cho sự giãn mạch cục bộ do NO điều hòa của các cơ trơn và làm tăng khả năng đáp ứng với các kích thích sinh dục. Sildenafil không có tác dụng giãn cơ trực tiếp lên các cơ trơn mà gây tích lũy cGMP thông qua ức chế enzym chịu trách nhiệm chuyển hóa nó là PDE5. Khi dùng ở liều thông thường, sildenafil không có tác dụng khi không có kích thích sinh dục. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sildenafil có tính chất chọn lọc với PDE5 hơn là với các phosphodiesterase khác. Độ chọn lọc của sildenafil với PDE5 lớn hơn gấp gần 4000 so với PDE3, vốn là enzym chịu trách nhiệm điều hòa co bóp của cơ tim. Sildenafil cũng chọn lọc với PDE5 hơn gấp 10 lần so với PDE6 có ở võng mạc. Mức độ chọn lọc đáng kể đối với PDE6 này có thể giải thích cho những rối loạn nhìn màu gặp phải khi dùng liều cao sildenafil hoặc khi nồng độ sildenafil trong huyết thanh cao hơn bình thường.

PDE5 cũng có mặt ở các mô khác với nồng độ thấp hơn, như ở tiểu cầu hay các cơ trơn và cơ xương ở phủ tạng. Tác dụng ức chế PDE5 ở các mô này làm tăng hoạt tính kết dính tiểu cầu liên quan đến NO, như được quan sát thấy trên *in vivo*. Đã có báo cáo cho thấy có sự ức chế tạo thành khối tiểu cầu và giãn động mạch ngoại vi trên *in vivo*, nhưng ý nghĩa lâm sàng của các hiện tượng này còn chưa rõ ràng.

Tác dụng lên sự cương dương vật: Một số nghiên cứu mù đôi placebo được kiểm soát và có đối chứng chéo trên bệnh nhân kém cương dương vật do các nguyên nhân khác nhau cho thấy sildenafil có tác dụng cải thiện sự cương cứng của dương vật một cách rõ rệt, được đánh giá thông qua các phương pháp khách quan như đo độ cứng và thời gian kéo dài sự cương cứng, ở hầu hết các nghiên cứu này, quá trình đánh giá được thực hiện 60 phút sau khi dùng thuốc.

Khi đo bằng máy Rigiscan, đáp ứng với thuốc tăng nếu tăng liều sildenafil hoặc tăng nồng độ sildenafil trong huyết tương. Tác dụng lên khả năng cương cứng kéo dài tới 4 giờ.

Tác dụng lên huyết áp: Khi dùng liều uống đơn (100 mg) cho người tình nguyện khỏe mạnh, sildenafil gây hạ huyết áp ở mức trung bình là 8,4 mmHg với huyết áp tâm thu và 5,5 mmHg

với huyết áp tâm trương. Hiện tượng này rõ nét nhất ở thời điểm 1 -2 giờ sau khi dùng thuốc và kéo dài tới 4 giờ. Tác dụng này ở liều 25 mg, 50 mg và 100 mg đều giống nhau, cho thấy nó không phụ thuộc vào liều dùng hay nồng độ thuốc trong huyết tương. Những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc có nitrat bị hạ huyết áp nhiều hơn.

Tác dụng lên các thông số về tim mạch: Ở liều dùng tới 100 mg, sildenafil không gây ra các thay đổi lâm sàng về điện não đồ cho những người tình nguyện nam khỏe mạnh. Trong một nghiên cứu tiền trạm không được kiểm soát và ở quy mô nhỏ, 8 bệnh nhân bị thiếu máu cục bộ thể ổn định khi được dùng sildenafil tiêm bắp ở liều 40 mg. Liều này cho đáp ứng nồng độ sildenafil trong huyết tương cao gấp 2 đến 5 lần nồng độ trung bình tối đa trong huyết tương khi cho người tình nguyện khỏe mạnh dùng sildenafil đường uống ở liều 100 mg. So với đường nền, huyết áp tâm thu và tâm trương trung bình ở trạng thái nghỉ ngơi bị giảm theo thứ tự là 7% và 10%. Chỉ số huyết áp tâm nhĩ phải, huyết áp động mạch phổi, huyết áp nghẽn động mạch phổi và dung lượng tim bị giảm lần lượt 28%, 28%, 20% và 7%. Đáp ứng huyết động học khi gắng sức ở những bệnh nhân này, tuy vậy, vẫn giữ nguyên.

Tác dụng lên thị giác: Khi được uống ở liều đơn 100 mg và 200 mg, sildenafil citrat có gây ảnh hưởng xấu đến khả năng phân biệt màu (xanh lục/xanh lam). Ảnh hưởng này phụ thuộc vào liều, và nguyên nhân là sự ức chế PDE6. Tuy nhiên, ở liều cao gấp 2 lần liều khuyến cáo tối đa, vẫn không có ảnh hưởng nào đến sự sắc nét của hình ảnh nhìn thấy, hay đến nhãn áp và đồng tử.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

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

Tốc độ hấp thu giảm nếu dùng thuốc cùng thức ăn, T_{max} trung bình sẽ bị kéo dài thêm khoảng 60 phút, và C_{max} bị giảm 29%.

Phân bố:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình là 105 L, chứng tỏ khả năng phân bố rộng rãi vào các mô. Sau khi uống liều đơn 100 mg, nồng độ tối đa trung bình của sildenafil trong huyết tương xấp xỉ 440 mg/ml (CV 40%). Vì sildenafil (và chất chuyển hóa chính N-desmethyl) liên kết khoảng 96% với protein huyết tương, có nghĩa là nồng độ sildenafil ở dạng tự do trong huyết tương khoảng 18 ng/ml (18 nM). Liên kết protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ thuốc.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh uống sildenafil (liều đơn 100 mg), ít hơn 0,0002% (trung bình 188 ng) liều dùng được thấy trong tinh dịch sau khi uống khoảng 90 phút.

UAS

Chuyển hóa:

Sildenafil được chuyển hóa bởi CYP3A4 (chính) và CYP2C9 (phụ). Chất chuyển hóa là dạng N-demethyl hóa của sildenafil. Chất chuyển hóa này có cấu hình chọn lọc phosphodiesterase tương tự như sildenafil và hoạt tính ức chế PDE5 bằng 50% hoạt tính của sildenafil trên *in vitro*. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa này xấp xỉ 40% so với sildenafil. Chất chuyển hóa N-desmethyl được chuyển hóa thêm, với nửa đời thải trừ cuối cùng khoảng 4 giờ.

Thải trừ:

Độ thanh thải sildenafil trong toàn cơ thể khoảng 41 l/giờ với nửa đời thải trừ pha cuối khoảng 3-5 giờ. Sau khi được hấp thu qua đường tiêm bắp hoặc đường uống, sildenafil được thải trừ ở dạng chuyển hóa chủ yếu qua đường phân (khoảng 80% liều dùng), một phần qua đường nước tiểu (khoảng 13% liều uống).

Dược động học trên những đối tượng khác:

Người già:

Độ thanh thải sildenafil giảm ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên), dẫn đến nồng độ sildenafil và chất chuyển hóa N-desmethyl trong huyết tương cao hơn khoảng 90% so với những người tình nguyện trẻ tuổi khỏe mạnh (18 - 45 tuổi). Do sự khác biệt ở độ tuổi về liên kết protein huyết tương, nồng độ sildenafil ở dạng tự do trong huyết tương tăng tương ứng khoảng 40%.

Bệnh nhân suy thận:

Ở những người tình nguyện suy thận nhẹ và vừa (độ thanh thải creatinin = 30 - 80 ml/phút), dược động học của sildenafil không thay đổi sau khi uống liều đơn 50 mg. Giá trị AUC và C_{max} trung bình của chất chuyển hóa N-desmethyl tăng thêm tương ứng 126% và 73%, khi so sánh với những người tình nguyện trong cùng độ tuổi không suy giảm chức năng thận. Tuy nhiên, do sự khác biệt giữa các cá thể, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Ở những người tình nguyện bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút), độ thanh thải sildenafil giảm, dẫn đến giá trị AUC và C_{max} trung bình tăng tương ứng 100% và 88% khi so sánh với những người tình nguyện trong cùng độ tuổi không suy giảm chức năng thận. Ngoài ra, giá trị AUC và C_{max} của chất chuyển hóa N-desmethyl cũng tăng tương ứng 200% và 79%.

Bệnh nhân suy gan:

Với những người tình nguyện bị xơ gan mức độ nhẹ và vừa, độ thanh thải sildenafil giảm, dẫn đến giá trị AUC và C_{max} tăng tương ứng 84% và 47% khi so sánh với những người tình nguyện trong cùng độ tuổi không suy gan. Dược động học của sildenafil ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng chưa được nghiên cứu.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 4 viên

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

AXON DRUGS PVT. LTD.

Địa chỉ: 148/12B, Chennai- Bangalore Highway, Chembarambakkam -602 103, Tamilnadu,
Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

WAS