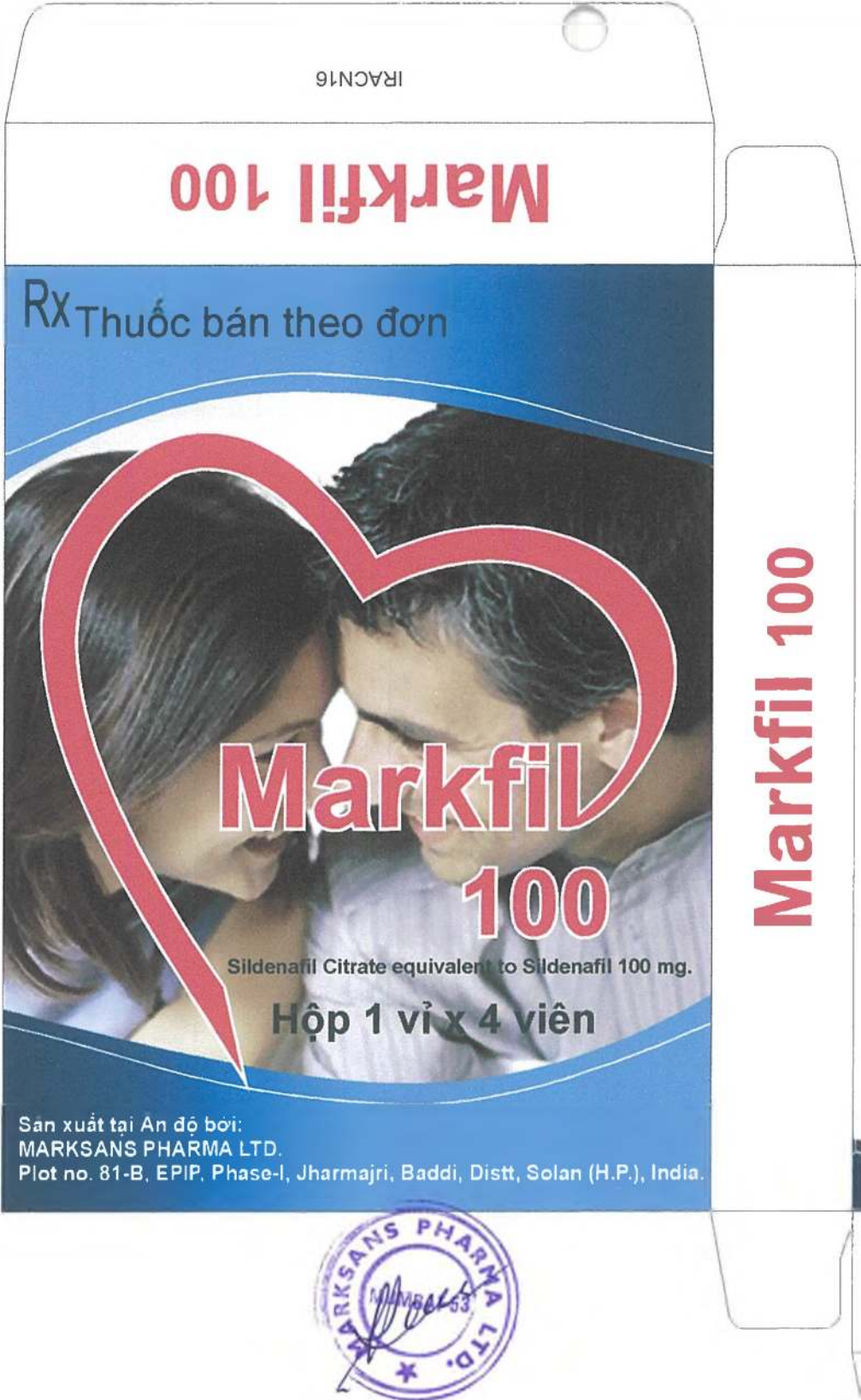




Mẫu vỏ hộp

Markfil 100

Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.

CÔNG THỨC: Mỗi viên nén bao phim chứa:
Sildenafil Citrate tương đương với Sildenafil 100 mg.
CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG,
CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO:
Xin xem hướng dẫn sử dụng đính kèm.
TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất
BẢO QUẢN: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.
ĐƯỜNG DÙNG: Uống
THUỐC BÁN THEO ĐƠN
GIỮ THUỐC NGOÀI TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
CÁC THÔNG TIN KHÁC XEM TRONG
TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG KÈM THEO.

COMPOSITION: Each film coated tablet contains :
Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.
FOR DOSAGE, INDICATIONS, ADMINISTRATION,
CONTRAINDICATION, WARNING:
Please refer to package insert.
SPECIFICATION: In-House
STORAGE: Store in a dry place at a temperature below 30°C.
Protect from light.
ROUTE OF ADMINISTRATION: Oral
FOR PRESCRIPTION USE ONLY.
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.
CAREFULLY READ THE ACCOMPANYING
INSTRUCTIONS BEFORE USE.
PLEASE REFER MORE INFORMATION
OTHER IN PACKAGE INSERT.

DNNK:

Visa  ĐK:
Batch No./ Số lô: XXXX
Mfg.Date/ NSX : dd/mm/yyyy
Exp.Date/ HD : dd/mm/yyyy

Markfil 100

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Tân đầu: 05/ 7/ 13

Markfil 100

223/82 (13)

Mẫu VI

R_x Markfil 100

Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.

Each film coated tablet contains :
Sildenafil Citrate
equivalent to Sildenafil 100 mg.

Manufactured in India by :
MARKSANS PHARMA LTD.
Plot no. 81-B, EPIP, Phase-I, Jharmajri,
Baddi, Distt, Solan (H.P.), India.

R_x Markfil 100

Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.

Each film coated tablet contains :
Sildenafil Citrate
equivalent to Sildenafil 100 mg.

Manufactured in India by :
MARKSANS PHARMA LTD.
Plot no. 81-B, EPIP, Phase-I, Jharmajri,
Baddi, Distt, Solan (H.P.), India.

R_x Markfil 100

Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.

Each film coated tablet contains :
Sildenafil Citrate
equivalent to Sildenafil 100 mg.

Manufactured in India by :
MARKSANS PHARMA LTD.
Plot no. 81-B, EPIP, Phase-I, Jharmajri,
Baddi, Distt, Solan (H.P.), India.

R_x Markfil 100

Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 100 mg.

Each film coated tablet contains :
Sildenafil Citrate
equivalent to Sildenafil 100 mg.

Manufactured in India by :
MARKSANS PHARMA LTD.
Plot no. 81-B, EPIP, Phase-I, Jharmajri,
Baddi, Distt, Solan (H.P.), India.

B: XXXXX M: dd/mm/yyyy E: dd/mm/yyyy



273/82

01/8/2022

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến Bác sĩ.*

Viên nén bao phim
MARKFIL 100
(Sildenafil Citrate Tablets 100 mg)

Thành phần: Mỗi viên nén bao phim chứa :

Hoạt chất: Sildenafil Citrate tương đương Sildenafil 100 mg.

Tá dược: Polyvinyl Pyrrolidone (PVPK 30), Isopropyl Alcohol ,Dummy Granules ,Sodium Starch Glycolate, Aerosil (Colloidal Silicon Dioxide), Purified Talc, Magnesium Stearate ,HPMC E-15, Purified Talc, Titanium Dioxide, Isopropyl Alcohol, Methylene chloride, Polyethylene Glycol 6000 , Indigo Carmine Lake.

Chỉ định:

Điều trị rối loạn chức năng cương dương ở đàn ông, là tình trạng không có khả năng đạt được hoặc duy trì cương cứng dương vật thích hợp thực hành hoạt động tình dục hoàn hảo.

Để Sildenafil Citrate có hiệu quả, cần các kích thích tình dục.

Liều dùng và cách dùng:

Liều lượng và cách dùng

Dùng theo đường uống.

Người lớn

Liều khuyến cáo là 50mg, uống trước khi quan hệ tình dục khoảng 1 giờ. Căn cứ vào hiệu quả và khả năng dung nạp có thể tăng liều lên 100mg hoặc giảm liều xuống 25mg. Liều khuyến cáo tối đa là 100mg. Số lần dùng tối đa là một lần mỗi ngày. Khi uống Sildenafil Citrate cùng với thức ăn, thời gian khởi phát tác dụng có thể chậm hơn so với uống khi đói.

Người cao tuổi

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Liều khuyến cáo cho người lớn sử dụng được cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine = 30-80 mL/phút).

Do mức độ đào thải sildenafil giảm trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút) nên cân nhắc dùng liều 25mg. Có thể tăng liều đến 50mg và 100mg căn cứ vào hiệu quả và khả năng dung nạp.

Bệnh nhân suy gan

Do mức độ đào thải sildenafil giảm trên bệnh nhân suy gan, (như xơ gan) nên cân nhắc dùng liều 25mg. Có thể tăng liều đến 50mg và 100mg căn cứ vào hiệu quả và khả năng dung nạp.

Thanh thiếu niên và trẻ em

Không chỉ định dùng MARKFIL cho người dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân dùng các thuốc khác

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời ritonavir với sildenafil (xem Mục 4.4), nên cân nhắc liều khởi đầu sildenafil 25mg ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4.

Để giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp tư thế đứng, bệnh nhân nên được điều trị ổn định với thuốc ức chế alpha trước khi bắt đầu điều trị với sildenafil. Ngoài ra, nên cân nhắc khởi đầu với liều sildenafil 25mg.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Phù hợp với tác dụng đã biết qua con đường nitric oxide/guanosine monophosphate vòng (cGMP) (xem Mục 5.1), đã chứng minh sildenafil có tiềm năng làm tăng nguy cơ hạ huyết áp

của các nitrate, vì vậy chống chỉ định dùng đồng thời sildenafil với các chất sinh ra nitric oxide (như amyl nitrite) hoặc các nitrate dưới bất kỳ hình thức nào.

Các thuốc điều trị rối loạn cương dương, kể cả sildenafil, không sử dụng cho nam giới không thích hợp với hoạt động tình dục (như bệnh nhân có bệnh tim mạch nặng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).

Chống chỉ định sử dụng Sildenafil Citrate trên những bệnh nhân bị mất thị lực một mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (chứng mù NAION), bất kể tình trạng này có liên quan tới việc có dùng các thuốc ức chế PDE5 trước đó hay không.

Những lưu ý đặc biệt và cảnh báo khi dùng thuốc:

Nên thăm khám thực thể và xem xét tiền sử y khoa để chẩn đoán rối loạn chức năng cương dương và xác định các nguyên nhân gây bệnh trước khi cân nhắc điều trị thuốc.

Trước khi bắt đầu bất kỳ điều trị nào về rối loạn cương dương, bác sỹ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân vì luôn có một tỉ lệ tai biến tim mạch liên quan tới hoạt động tình dục. Sildenafil có đặc tính gây giãn mạch, kết quả gây hạ huyết áp nhẹ và thoáng qua (xem Mục 5.1). Trước khi kê đơn sildenafil, bác sỹ nên cân nhắc cẩn thận xem liệu bệnh nhân có tiềm ẩn một tình trạng bệnh nào có thể chịu ảnh hưởng bất lợi do tác dụng giãn mạch này không, đặc biệt là khi có phối hợp với hoạt động tình dục. Các bệnh nhân dễ bị tổn thương khi dùng thuốc giãn mạch bao gồm các bệnh nhân có cản trở tổng máu thất trái (ví dụ hẹp động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn), hoặc hiếm gặp hơn là những bệnh nhân mắc hội chứng teo đa hệ thống biểu hiện bởi sự rối loạn trầm trọng khả năng tự điều hoà huyết áp.

Các tai biến tim mạch nặng như nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột tử do nguyên nhân tim mạch, loạn nhịp thất, xuất huyết não, thiếu máu não thoáng qua, tăng huyết áp hay hạ huyết áp được báo cáo trong quá trình lưu hành có liên quan tạm thời đến việc sử dụng Sildenafil Citrate. Nhiều tai biến đã được báo cáo xuất hiện trong hoặc ngay sau giao hợp và một vài tai biến đã được báo cáo xuất hiện ngay sau khi dùng Sildenafil Citrate mà chưa giao hợp. Rất khó để xác định xem liệu các tai biến này có liên quan trực tiếp với các yếu tố kể trên hay với các yếu tố khác.

Tương tác thuốc và các dạng tương tác khác:

Ảnh hưởng của các thuốc khác với sildenafil

Các nghiên cứu *in vitro*:

Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu qua cytochrome P450 (CYP) isoform 3A4 (con đường chính) và 2C9 (con đường phụ). Do vậy, các thuốc ức chế các các isoenzyme này có thể làm giảm đào thải sildenafil.

Các nghiên cứu *in vivo*:

Phân tích dược động học quần thể của các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho thấy độ thanh thải của sildenafil bị giảm khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế P3A4 (như ketoconazole, erythromycin, cimetidine). Mặc dù không thấy có sự gia tăng tần suất tác dụng phụ trên những bệnh nhân này nhưng nên cân nhắc khởi đầu với liều sildenafil 25mg khi sử dụng cùng với các thuốc ức chế CYP3A4.

Sử dụng đồng thời ritonavir ức chế protease HIV, là thuốc có khả năng ức chế mạnh P450, trong tình trạng ổn định (500mg x 2 lần/ngày) cùng với sildenafil (liều đơn 100mg) làm tăng 300% (4 lần) Cmax của sildenafil và tăng 1000% (11 lần) AUC huyết tương của sildenafil. Tại giờ thứ 24, nồng độ sildenafil trong huyết tương vẫn xấp xỉ 200ng/mL, so sánh với mức xấp xỉ 5ng/mL khi dùng sildenafil một mình. Điều này cũng nhất quán với hiệu quả đáng kể của ritonavir đến các chất nền của P450. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của ritonavir. Dựa trên kết quả dược động học này thì không nên dùng phối hợp sildenafil với ritonavir (xem Mục 4.4) và trong bất kỳ tình huống nào liều tối đa của sildenafil cũng không nên vượt quá 25mg trong 48 giờ.

Khi dùng liều đơn sildenafil 100mg dùng đồng thời với erythromycin, một thuốc ức chế đặc hiệu CYP3A4, tại tình trạng ổn định (500mg x 2 lần, ngày trong 5 ngày), nồng độ toàn thân (AUC) của sildenafil tăng 182%.

Trên những người đàn ông tình nguyện khỏe mạnh bình thường, không có bằng chứng về tác dụng của azithromycin (500mg mỗi trong 3 ngày) tới AUC, C_{max} , T_{max} , hằng số tỷ lệ thanh thải hoặc thời gian bán thải sau đó của sildenafil và các chất chuyển hóa chính của nó. ức chế không đặc hiệu CYP3A4 Cimetidine (800mg), một thuốc ức chế cytochrome P450, làm tăng 56% nồng độ sildenafil trong huyết tương khi dùng đồng thời với sildenafil 50mg.

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

Không chỉ định dùng Sildenafil Citrate cho phụ nữ.

Không thấy các tác dụng bất lợi liên quan trong những nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột và thỏ sau khi dùng sildenafil đường uống.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Do đã ghi nhận chóng mặt và thay đổi thị giác trong các nghiên cứu lâm sàng với sildenafil, bệnh nhân nên nhận thức cách đối phó với việc sử dụng Sildenafil Citrate trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Dữ liệu về tính an toàn của Sildenafil Citrate dựa trên 67 nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược bao gồm 8691 bệnh nhân sử dụng sildenafil theo liều được khuyến cáo. Các tác dụng phụ phổ biến được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị với sildenafil bao gồm đau đầu, nóng bừng mặt, khó tiêu, rối loạn thị giác, sung huyết mũi, chóng mặt và nhìn màu không rõ.

Các tác dụng phụ trong quá trình giám sát hậu mãi được ghi nhận trong thời gian hơn 9 năm. Vì không phải mọi tác dụng phụ đều được báo cáo cho người giữ giấy phép lưu hành và được nêu trong dữ liệu an toàn nên không thể xác định chắc chắn tần xuất của những tác dụng này.

“Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.”

Quá liều và xử trí

Các nghiên cứu trên người tình nguyện sử dụng liều đơn lên đến 800mg, các tác dụng phụ cũng giống như ở liều thấp hơn, nhưng tần suất và mức độ nghiêm trọng thì cao hơn. Liều 200mg không tăng hiệu quả nhưng lại làm tăng tần suất tác dụng phụ (đau đầu, nóng bừng mặt, chóng mặt, khó tiêu, sung huyết mũi, thay đổi thị giác).

Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chuẩn theo đúng yêu cầu. Liệu thận không làm tăng được mức độ thanh thải vì sildenafil gắn kết mạnh với protein huyết tương và không thải trừ qua nước tiểu.

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược trị liệu: Điều trị rối loạn cương dương. Mã ATC: G04B E03.

Sildenafil là thuốc điều trị rối loạn chức năng cương dương dùng đường uống. Trong điều kiện tự nhiên, như khi có kích thích giới tính, thuốc phục hồi khả năng cương dương bằng cách tăng lưu lượng máu tới dương vật.

Cơ chế sinh lý của hiện tượng dương vật cương cứng là do sự phóng thích nitric oxide (NO) trong thể hang khi có kích thích giới tính. Sau đó nitric oxide hoạt hoá men guanylate cyclase làm tăng lượng guanosine monophosphate vòng (cGMP) và kết quả làm giãn các cơ trơn trong thể hang và làm tăng lưu lượng máu.

Sildenafil là chất ức chế mạnh và chọn lọc cGMP phân biệt là phosphodiesterase type 5 (PDE5) ở trong thể hang, là nơi mà PDE5 chịu trách nhiệm phân giải cGMP. Sildenafil tác động ở vị trí ngoại biên của vùng cương. Sildenafil không có tác dụng giãn trực tiếp trên thể

hàng người đơn thuần nhưng thúc đẩy mạnh hiệu quả giãn của NO tại mô cơ quan này. Khi con đường NO/cGMP được hoạt hoá, như bởi kích thích giới tính, sự ức chế PDE5 của sildenafil sẽ làm tăng lượng cGMP trong thể hang. Do đó kích thích tình dục là cần thiết để sildenafil có các tác dụng được lý như mong đợi.

Các đặc tính dược động học

Hấp thu

Sildenafil được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 30 đến 120 phút (trung bình là 60 phút) sau khi uống thuốc vào lúc đói. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống trung bình là 41% (dao động 25-63%). Sau khi uống AUC và C_{max} của sildenafil tăng tỉ lệ với liều dùng trong phạm vi liều được khuyến cáo (25-100mg).

Khi uống sildenafil cùng thức ăn, tỷ lệ hấp thu sẽ giảm, cụ thể làm chậm T_{max} trung bình 60 phút và giảm C_{max} trung bình 29%.

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình trong tình trạng ổn định (V_d) của sildenafil là 105 L, cho thấy thuốc phân phối tập trung tại mô đích. Sau uống liều đơn 100 mg, tổng nồng độ tối đa trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ 440 ng/ml (CV 40%). Vì 96% sildenafil (và chất chuyển hoá chính của nó là N-desmethyl) là gắn kết với proteins huyết tương, nên nồng độ trung bình sildenafil dưới tự do trong huyết tương tối đa là 18 ng/mL (38 nM). Khả năng gắn kết protein không phụ thuộc tổng nồng độ thuốc.

Trên người tình nguyện khoẻ mạnh dùng sildenafil (liều đơn 100mg), dưới 0,0002% (trung bình 188ng) liều dùng đã hiện diện trong tinh dịch sau 90 phút dùng thuốc.

Chuyển hoá

Sildenafil được thải trừ chủ yếu bởi các isoenzyme CYP3A4 (con đường chủ yếu) và CYP2C9 (con đường thứ yếu) ở tiểu thể gan. Chất chuyển hoá chính là sản phẩm của quá trình

N-demethylation của sildenafil. Chất chuyển hoá này có tác động chọn lọc trên men phosphodiesterase tương tự như sildenafil và hiệu lực *in vitro* với PDE5 đạt khoảng 50% so với thuốc gốc. Nồng độ chất chuyển hoá trong huyết tương xấp xỉ 40% so với của sildenafil. Chất chuyển hoá N-desmethyl sau đó lại được chuyển hoá tiếp với thời gian bán huỷ của thời kỳ cuối là 4 giờ

Thải trừ

Độ thanh thải toàn cơ thể của sildenafil là 41 l/h với thời gian bán huỷ pha cuối là 3-5 h. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch, sildenafil được bài tiết ra ngoài ở dạng chuyển hoá chủ yếu qua phân (gần 80% của liều uống) và một lượng nhỏ hơn qua nước tiểu (gần 13% của liều uống).

Dược động học trên các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người lớn tuổi

Ở người tình nguyện lớn tuổi khoẻ mạnh (trên 65 tuổi) có sự suy giảm độ thanh thải sildenafil, làm cho nồng độ trong huyết tương của sildenafil và chất chuyển hoá có hoạt tính N-desmethyl cao hơn 90% so với người tình nguyện trẻ tuổi khoẻ mạnh (18-45 tuổi). Do sự gắn kết với protein huyết tương có sự khác biệt tuỳ thuộc vào tuổi tác, nên sự gia tăng nồng độ sildenafil tự do trong huyết tương là 40%.

Đóng gói: Hộp/1 vỉ x 4 viên.

Hạn dùng: 3 năm từ ngày sản xuất.

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

Giữ thuốc ngoài tầm tay trẻ em.

Thuốc bán theo đơn.

Sản xuất bởi: MARKSANS PHARMA LTD.

Plot no. 81-B, EPIP, Phase-I, Jharmajri, Baddi, Distt, Solan (H.P.), India.

