


BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23.../10/2019

Rx SILDENAFIL CITRATE TABLETS 50 mg









Intagra 50

Each film coated tablet contains:
 Sildenafil Citrate equivalent to
 Sildenafil 50 mg
 Colours: Indigo Carmine, Brilliant Blue &
 Titanium Dioxide

Dosage: As directed by the Physician. Store in a cool dry place, below 30°C. Protect from light.

Warning: To be sold by retail on the prescription of a Urologist / Psychiatrist / Endocrinologist only.

Mfg. Lic. No.: G/1339

Manufactured by:
INTAS PHARMACEUTICALS LTD
 Plot No. -457 -458, Village - Matoda, Bavla Road,
 And Plot No: 191/218 P, Village: Chacharwadi,
 Ta: Sanand, Dist. -Ahmedabad, INDIA


B.No.#####
 MFD.mm.yyyy
 EXD.mm.yyyy



Warning: To be sold by retail on the prescription of a Urologist/ Psychiatrist/ Endocrinologist only.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN. READ INSERT LEAFLET CAREFULLY BEFORE USE.

Rx Prescription Medicine 1 Blisters x 4 Tablets



SILDENAFIL CITRATE TABLETS 50 mg

Intagra 50

Sub-label

Rx - Thuốc kê đơn.
INTAGRA 50 (Viên nén bao phim Sildenafil 50mg)
 Thành phần: Mỗi viên nén bao phim có chứa: Sildenafil Citrate tương đương Sildenafil 50 mg
 Chỉ định, liều lượng-cách dùng, chống chỉ định, khuyến cáo, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác: Xin xem kỹ hướng dẫn trong hộp.
 Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.
 Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Số lô SX (B.No): Ngày SX (MFD): Hạn dùng (EXP): Xin xem trên nhãn bao bì.
 Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn ghi trên nhãn bao bì. Số ĐK (Visa No.): VN-####-##
 Công ty sản xuất: **INTAS PHARMACEUTICALS LTD.**
 Plot No. -457 -458, Village - Matoda, Bavla Road, And Plot No: 191/218 P Village: Chacharwadi, Ta: Sanand, Dist. -Ahmedabad, Ấn Độ.
 DNNK:

Hộp chứa 1 vỉ x 4 viên.

Each film coated tablet contains:
 Sildenafil Citrate equivalent to Sildenafil 50 mg
 Colours: Indigo Carmine, Brilliant Blue &
 Titanium Dioxide
 Dosage: As directed by the physician.
 Storage: Store in a cool dry place, below 30°C.
 Protect from light.
 Mfg. Lic. No.: G/1339
 Specification: Manufacturer's own
 Indication, administration, contraindication,
 direction for use: See in the leaflet

B.No.#####
 MFD.mm.yyyy
 EXD.mm.yyyy

INTAS
 Manufactured by:
INTAS PHARMACEUTICALS LTD
 Plot No. -457 -458, Village - Matoda, Bavla Road,
 And Plot No: 191/218 P, Village: Chacharwadi,
 Ta: Sanand, Dist. -Ahmedabad, INDIA.

R_x - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

INTAGRA 50

(Viên nén bao phim sildenafil 50 mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: sildenafil citrat tương đương sildenafil 50 mg

Thành phần tá dược: cellulose vi tinh thể, dicanxi phosphat, natri crosscarmellose, lactose, povidon K-30, isopropyl alcohol*, magie stearat, cellulose vi tinh thể PH 102, opadry xanh 03B 50847 (hỗn hợp HPMC 2910/Hypromellose, titan dioxit, Macrogol/PEG, brilliant blue, indigo carmin), polyethylen glycol 400, diclometan*.

* bay hơi trong quá trình sản xuất, không có mặt trong thành phần cuối của viên.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén bao phim hình hình thoi, màu xanh đen, một mặt có vạch chia liều, mặt kia nhẵn.

CHỈ ĐỊNH:

Sildenafil dùng để điều trị các tình trạng rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành.

CÁCH DÙNG, LIỀU 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 $\geq 30 - 80$ 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.

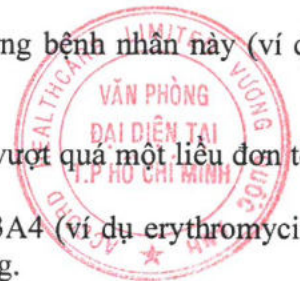
Những bệnh nhân đang phải dùng các thuốc có tác dụng ức chế CYP3A4 (ví dụ erythromycin, saquinavir, ketoconazol, itraconazol) thì liều khởi đầu nên dùng là 25 mg.

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:

Nitrat:

Do tác dụng đã biết của sildenafil lên chu trình nitrogen II oxyd/GMP vòng, nên sildenafil làm tăng tác dụng hạ áp của các nitrat, và vì vậy chống chỉ định sử dụng đồng thời sildenafil đối với những người bệnh đang dùng bất kỳ chất giải phóng nitric oxid như nitrat hữu cơ hay nitrit hữu cơ dưới mọi hình thức (thường xuyên hoặc không thường xuyên).

Sau khi bệnh nhân sử dụng sildenafil, thời điểm sử dụng nitrat nếu cần thiết một cách an toàn cũng không rõ ràng. Mặc dù nồng độ trong huyết tương của sildenafil sau 24 giờ thấp hơn nhiều so với nồng độ đỉnh, nhưng cũng thể khẳng định chính xác thời điểm này có an toàn hay không.

Phản ứng quá mẫn:

sildenafil chống chỉ định với bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với sildenafil, bao gồm sildenafil hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phản ứng quá mẫn đã được báo cáo, bao gồm phát ban và nổi mề đay.

Không dùng cho phụ nữ. Trẻ dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân bị mất thị lực:

Sildenafil chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị lực một bên mắt vì bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), cho dù đợt cấp tính này có liên quan hay không với việc dùng các chất ức chế PDE5 trước đó.

Bệnh nhân có nguy cơ cao:

Tính an toàn của sildenafil chưa được nghiên cứu trong các nhóm bệnh nhân sau: bệnh nhân suy gan nặng, huyết áp thấp (huyết áp < 90/50 mmHg), mới có nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc các rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền như viêm võng mạc sắc tố (một số ít bệnh nhân có rối loạn di truyền của phosphodiesterase võng mạc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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.

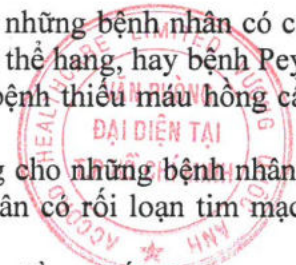
Qua một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng sildenafil có thuộc tính giãn mạch toàn thân gây hạ huyết áp thoáng qua. Đối với hầu hết các bệnh nhân, điều đó có ảnh hưởng rất ít hoặc không có ảnh hưởng gì. Tuy nhiên trước khi kê đơn, thầy thuốc phải chú ý tới những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý mà có 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.

Cần thận khi kê đơn các thuốc điều trị rối loạn cương dương cho những bệnh nhân có các biến dạng về giải phẫu dương vật (như dương vật gấp góc, bệnh xơ hoá 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).

Cũng cần thận khi kê đơn các thuốc 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.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Không có chỉ định sildenafil cho phụ nữ. Không làm thực nghiệm trên phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA 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 thuốc 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 thuốc ức chế CYP3A4 (như erythromycin, ketoconazol, cimetidin) sẽ làm giảm độ thanh thải của sildenafil.

Cimetidin (800 mg) là một thuốc 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 thuốc 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 thuốc ức chế protease của HIV như saquinavir (1200 mg dùng 3 lần mỗi ngày), đây cũng là một thuốc gây ức chế CYP3A4, đã làm tăng Cmax của sildenafil lên tới 140% và tăng AUC lên tới 210%. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của saquinavir. Các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hơn như ketoconazol và itraconazol cũng sẽ có những ảnh hưởng lớn hơn.

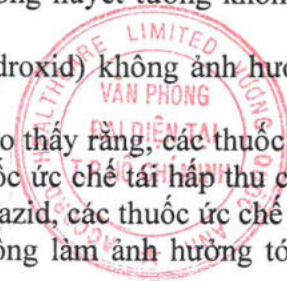
Việc dùng đồng thời liều đơn 100 mg sildenafil với thuốc ức chế protease của HIV như ritonavir (500mg, dùng 2 lần mỗi ngày) đã làm tăng Cmax của sildenafil lên tới 300% (gấp 4 lần) và tăng AUC trong huyết tương lên tới 1000% (gấp 11 lần). Thời điểm 24 giờ sau dùng thuốc, nồng độ của sildenafil trong 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 ritonavir lên P450. Sildenafil không ảnh hưởng tới dược động học của ritonavir.

Khi dùng sildenafil cho những bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc 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 (magie 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 cho thấy rằng, các thuốc 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 thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE) và các thuốc chẹn kênh canxi đều không làm ảnh hưởng tới dược động học của sildenafil.

Dùng đồng thời sildenafil với azithromycin (500 mg mỗi ngày trong 3 ngày) trên nam giới tình nguyện khỏe mạnh, không thấy ảnh hưởng 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Sau khi dùng liều khuyến cáo thì nồng độ đỉnh trong huyết tương của sildenafil xấp xỉ $1 \mu M$. 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 dược 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

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.

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng không mong muốn	Sildenafil (%) n=3350	Già 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

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn thường gặp ($\geq 1/100$ và $\leq 1/10$)

Bộ phận trên cơ thể	Tác dụng không mong muốn	Sildenafil (%) n=3350	Già 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 CÁCH XỬ TRÍ:

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 suất gặp thì tăng lên.

Trong trường hợp quá liều, yêu cầu phải có các biện pháp hỗ trợ chuẩn.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Tiết niệu: thuốc điều trị rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE03

Sildenafil citrat là muối 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 enzym guanylat cyclase, enzym 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 enzym liên quan tới sự co bóp của tim.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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 t_{max} là 60 phút, và c_{max} giảm trung bình 29 %.

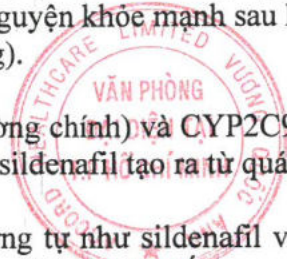
Phân bố:

Thể tích phân bố thuốc trung bình của sildenafil (V_{ss}) 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:

Sildenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym 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 sildenafil. Nồng độ trong huyết tương của các chất chuyển hóa xấp xỉ là 40% nồng độ sildenafil.



Thải trừ:

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). Chất chuyển hóa N- desmethyl có thời gian bán hủy là 4 giờ.

Dược động học ở các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người già: trên những người già khỏe mạnh (từ 60 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 thận nặng (độ thanh thải creatinin < 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ x 4 viên.

BẢO QUẢN:

Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG:

24 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.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn nhà sản xuất

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

INTAS PHARMACEUTICALS LTD

Plot No.-457 - 458, Village-Matoda, Bavla Road, And Plot No: 191/218 P,

Village: Chacharwadi, Ta: Sanand, Dist.-Ahmedabad, India.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Ngày đầu: 23/10/2019



Thuốc kê đơn

Lipovenoes® 10%PLR PhosphoLipid Reduced

Chai 250ml

1 litre contains:	
Glycerol	25.00 g
Egg phospholipids	6.00 g
Soybean oil	100.00 g
Sodium oleate, Sodium hydroxide, Water for injections	
Theoretical osmolarity	272 mosm/l
pH value	6.5-8.7
Total energy	4522 kJ/l=1080 kcal/l

Emulsion for intravenous infusion. Shake well before use.

Indications, usage, contra-indications and other information: read accompanying package insert.

Do not store at temperature above 30°C. Do not freeze.

Use only when preparation is homogenous after shake well and bottle is undamaged.

Keep out of reach of children.

SDK:

Nhũ tương tiêm truyền
Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Thành phần: Mỗi chai 250 ml nhũ tương chứa Dầu đậu nành 25g; Glycerol 6,25g; Phospholipid từ trứng 1,5g

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

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Không đông lạnh.

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Lắc kỹ trước khi dùng. Chỉ dùng khi nhũ tương còn đồng nhất sau khi lắc kỹ và chai không bị hư hại.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

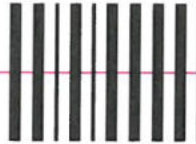
M090131/08 VN



Manufacturer/ Cơ sở sản xuất: Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36, 8055, Graz, Austria (Ao)

DNNK:

Batch No. / Số lô SX:
Mfg. Date / NSX:
Exp. Date / HSD:





Thuốc kê đơn

Lipovenoes® 10%PLR 10 chai x 250 ml

PhosphoLipid Reduced

1 litre contains:	
Glycerol	25.00 g
Egg phospholipids	6.00 g
Soybean oil	100.00 g
Sodium oleate, Sodium hydroxide, Water for injections	
Theoretical osmolarity	272 mosm/l
pH value	6.5-8.7
Total energy	4522 kJ/l=1080 kcal/l

Emulsion for intravenous infusion. Shake well before use.

Indications, usage, contra-indications and other information: read accompanying package insert.

Do not store at temperature above 30°C. Do not freeze.

Use only when preparation is homogenous after shake well and bottle is undamaged.

Keep out of reach of children.

Nhũ tương tiêm truyền

Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Thành phần: Mỗi chai 250 ml nhũ tương chứa Dầu đậu nành 25g; Glycerol 6,25g; Phospholipid từ trứng 1,5g

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

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Không đông lạnh.

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Lắc kỹ trước khi dùng. Chỉ dùng khi nhũ tương còn đồng nhất sau khi lắc kỹ và chai không bị hư hại.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS



Manufacturer/ Cơ sở sản xuất: Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36, 8055, Graz, Austria (Ao)

SDK:

DNNK:

Batch No. / Số lô SX:

Mfg. Date / NSX:

Exp. Date / HSD:



M087746/04 VN



Thuốc kê đơn

Lipovenoes® 10%PLR

PhosphoLipid Reduced

Chai 500ml

1 litre contains:	
Glycerol	25.00 g
Egg phospholipids	6.00 g
Soybean oil	100.00 g
Sodium oleate, Sodium hydroxide, Water for injections	
Theoretical osmolarity	272 mosm/l
pH value	6.5-8.7
Total energy	4522 kJ/l=1080 kcal/l

Emulsion for intravenous infusion.
Shake well before use.

Indications, usage, contra-indications
and other information; read
accompanying package insert.

Do not store at temperature above 30°C.
Do not freeze.

Use only when preparation is
homogenous after shake well and bottle is
undamaged.

Keep out of reach of children.

SDK:

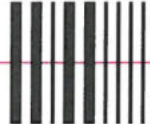
Nhũ tương tiêm truyền
Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Thành phần: Mỗi chai 500 ml nhũ tương chứa Dầu đậu nành
50g; Glycerol 12,5g; Phospholipid từ trứng 3g

**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin
khác:** xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Không đông lạnh.

Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
**Lắc kỹ trước khi dùng. Chỉ dùng khi nhũ tương còn đồng
nhất sau khi lắc kỹ và chai không bị hư hại.**
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Batch No. / Số lô SX:
Mfg. Date / NSX:
Exp. Date / HSD:



Manufacturer/ Cơ sở sản xuất: Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36, 8055, Graz, Austria (Áo)

DNNK:

M090158/07 VN



Thuốc kê đơn

Lipovenoes® 10%PLR

PhosphoLipid Reduced

10 chai x 500 ml

1 litre contains:	
Glycerol	25.00 g
Egg phospholipids	6.00 g
Soybean oil	100.00 g
Sodium oleate, Sodium hydroxide, Water for injections	
Theoretical osmolality	272 mosm/l
pH value	6.5-8.7
Total energy	4522 kJ/l=1080 kcal/l

Emulsion for intravenous infusion.
Shake well before use.

Indications, usage, contra-indications
and other information: read
accompanying package insert.

Do not store at temperature above 30°C.
Do not freeze.

Use only when preparation is
homogenous after shake well and bottle is
undamaged.

Keep out of reach of children.

Nhũ tương tiêm truyền
Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Thành phần: Mỗi chai 500 ml nhũ tương chứa Dầu đậu nành
50g; Glycerol 12,5g; Phospholipid từ trứng 3g

**Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin
khác:** xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Không đông lạnh.

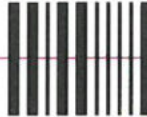
Đề xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Lắc kỹ trước khi dùng. Chỉ dùng khi nhũ tương còn đồng
nhất sau khi lắc kỹ và chai không bị hư hại.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS



Manufacturer/ Cơ sở sản xuất: Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36, 8055, Graz, Austria (Áo)
DNNK:

SDK:

Batch No. / Số lô SX:
Mfg. Date / NSX:
Exp. Date / HSD:

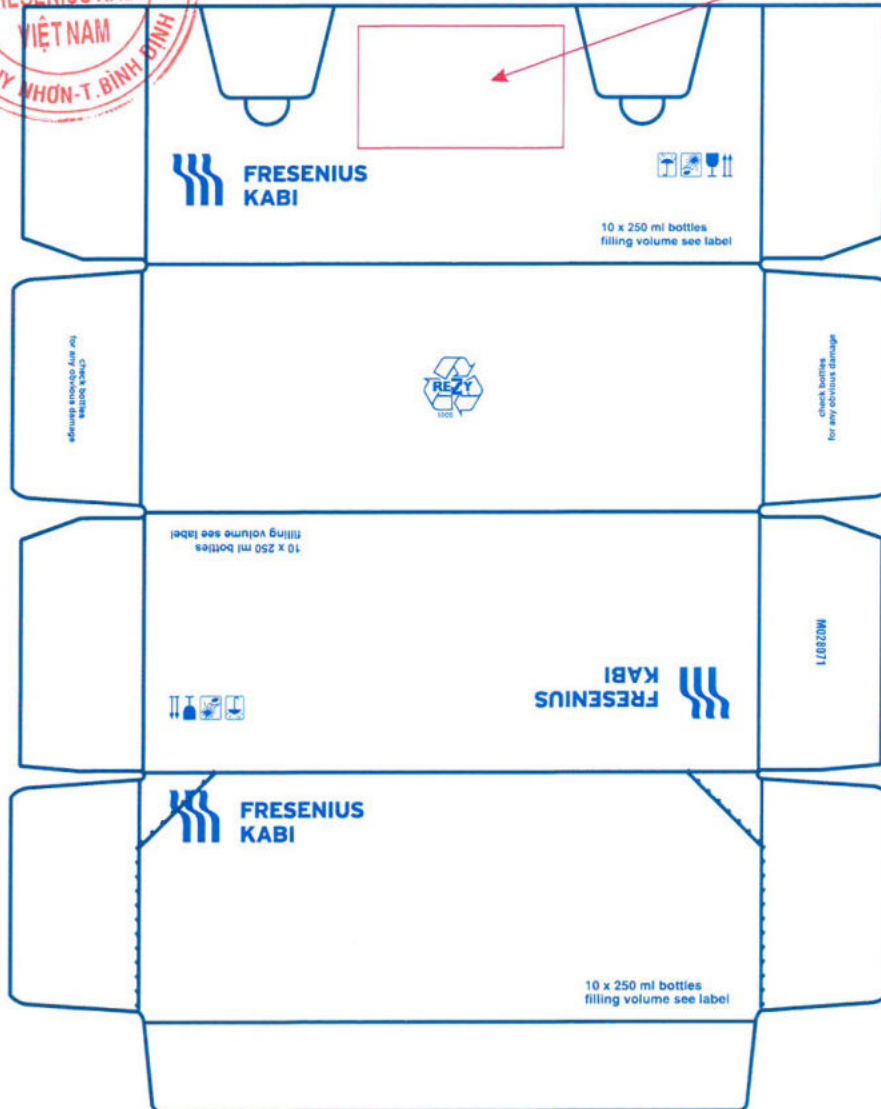


MO87747/03 VN

Thùng 10 chai x 250 ml



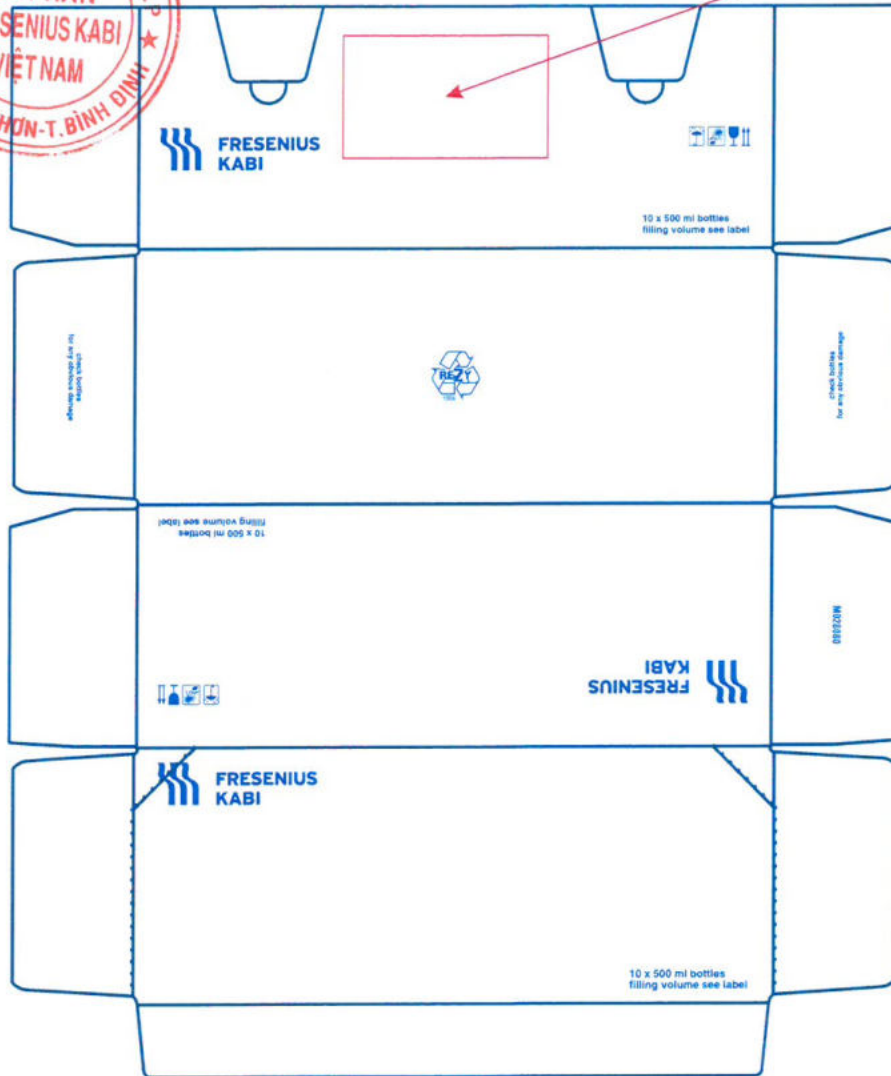
Vị trí dán nhãn thùng
10 chai x 250ml



Thùng 10 chai x 500 ml



Vị trí dán nhãn thùng
10 chai x 500ml



Rx LIPOVENOES 10% PLR

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Không sử dụng thuốc đã quá hạn sử dụng

Lắc kỹ trước khi dùng. Chỉ sử dụng nếu nhũ tương còn đồng nhất và chai không bị hư hỏng.

Sử dụng ngay sau khi mở chai. Phần còn lại sau khi truyền nên bỏ đi.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất	Hàm lượng/ chai 250 ml	Hàm lượng/ chai 500 ml
Dầu đậu nành	25,0 g	50,0 g
Glycerol	6,25 g	12,5 g
Phospholipid từ trứng	1,5 g	3,0 g

Thành phần tá dược: Natri oleat, natri hydroxyd, nước pha tiêm vừa đủ.

DẠNG BÀO CHẾ

Nhũ tương tiêm truyền.

Nồng độ thẩm thấu lý thuyết	272 mosm/l
pH	6,5 - 8,7
Năng lượng cung cấp	4522 kJ/l = 1080 kcal/l

CHỈ ĐỊNH

Đáp ứng nhu cầu về năng lượng và các acid béo thiết yếu qua đường truyền tĩnh mạch.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Đối với trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em:

Nếu không có các chỉ định khác: từ 1 - 2 g mỡ/kg thể trọng/ngày (= 10-20 ml Lipovenoes 10% PLR/kg thể trọng/ngày)

Nếu có nhu cầu năng lượng cao hơn, liều có thể đến 3 g mỡ/kg thể trọng/ngày (= 30 ml Lipovenoes 10% PLR/kg thể trọng/ngày)

Đối với người lớn:

Nếu không có các chỉ định khác: từ 1-2 g mỡ/kg thể trọng/ngày (= 10-20 ml Lipovenoes 10% PLR/kg thể trọng/ngày)

Tốc độ tiêm truyền:

Tốc độ truyền tối đa 0,125 g mỡ/kg thể trọng/giờ (=1,25 ml/kg thể trọng/giờ). Tuy nhiên, khi bắt đầu truyền nhũ tương, nên truyền chậm với liều khoảng 0,05 g mỡ/kg thể trọng/giờ.

Với thể trọng khoảng 70 kg, nên bắt đầu với tốc độ truyền là 10 giọt/phút và tăng dần dần sau mỗi 30 phút đến tốc độ tối đa là 26 giọt/phút.

Thời gian sử dụng:

Lipovenoes 10% PLR có thể được sử dụng tùy theo khoảng thời gian yêu cầu nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch.

Cách dùng

Đường dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Lipovenoes 10% PLR có thể dùng cùng với các dung dịch acid amin khác và/hoặc dung dịch carbohydrat nhưng phải qua các hệ thống truyền riêng biệt và các mạch máu riêng biệt. Nếu truyền đồng thời hai thuốc thông qua một bộ kim truyền chữ Y cắm vào mạch máu, cần xem xét các yếu tố lâm sàng/ y học và tính tương thích của cả hai thuốc phải được bảo đảm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Rối loạn chuyển hóa lipid.
- Thể tạng chảy máu trầm trọng.
- Đái tháo đường mất bù trong cơ chế trao đổi chất không ổn định.
- Phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu.
- Người có dị ứng với thịt gà, protein từ trứng, đậu nành, lạc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Và các chứng bệnh cấp tính nguy hiểm đến tính mạng như:

- Suy sụp và sốc.
- Nhồi máu cơ tim khởi phát.
- Đột quỵ.
- Tắc mạch.
- Tình trạng hôn mê không xác định được nguyên nhân.

Các chống chỉ định chung đối với dịch truyền dinh dưỡng:

- Hạ kali máu
- Giữ nước
- Mất nước nhược trương

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mức triglycerid huyết thanh phải được kiểm tra hàng ngày. Lượng đường trong máu, sự trao đổi acid – base, các chất điện giải và cân bằng nước phải được kiểm tra đều đặn.

Nồng độ của triglycerid trong huyết thanh khi truyền nhũ tương không được vượt quá 3 mmol/l đối với người lớn và 1,7 mmol/l đối với trẻ em.

Việc sử dụng nhũ tương Lipovenoes 10% PLR cho bệnh nhi tăng bilirubin máu phải được theo dõi cẩn thận (cân nhắc nguy cơ/ lợi ích). Bilirubin phải được kiểm tra chặt chẽ khi sử dụng nhũ tương do nguy cơ về bệnh vàng nhân não.

Sản phẩm này chứa dầu đậu nành và phospholipid từ trứng hiếm khi gây dị ứng. Phản ứng dị ứng chéo đã được quan sát thấy giữa đậu nành và lạc.

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

Lipovenoes 10% PLR không nên dùng cho phụ nữ có thai trong 3 tháng đầu. Tính an toàn khi dùng Lipovenoes 10% PLR ở phụ nữ có thai và cho con bú còn chưa hoàn toàn được xác nhận. Chỉ sử dụng Lipovenoes 10% PLR cho phụ nữ có thai và cho con bú khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Thông thường không khuyến cáo lái xe và vận hành máy khi sử dụng Lipovenoes 10% PLR.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác giữa nhũ tương Lipovenoes 10% PLR được truyền vào và các thuốc khác đến nay vẫn chưa được xác định.

Tương kỵ của thuốc

Tính không tương thích có thể xảy ra thông qua việc bổ sung thêm các cation đa hoá trị (ví dụ calci), đặc biệt có liên quan đến heparin.

Lipovenoes 10% PLR chỉ nên trộn với các dung dịch truyền khác, các chất điện giải hoặc thuốc khác khi tính tương thích đã được xác định. Khi bổ sung các chất dinh dưỡng khác như các chất điện giải, vitamin hoặc các nguyên tố vi lượng vào Lipovenoes 10% PLR để tạo thành sản phẩm dinh dưỡng dịch truyền đầy đủ, quá trình này cần được tiến hành trong điều kiện vô khuẩn, trộn kỹ và đặc biệt phải đảm bảo tính tương thích.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Những phản ứng có thể sớm thấy khi dùng nhũ tương:

- Tăng nhẹ nhiệt độ.
- Cảm giác nóng/lạnh hoặc rùng mình ớn lạnh.
- Cảm thấy nóng bừng không bình thường (mặt đỏ) hoặc xanh tái (tím tái).
- Chán ăn, buồn nôn và nôn.

66
ĐANG
ĐI
SẴN
VIỆT
NHỊ

- Thờ ngắn.
- Đau đầu, lưng, xương, ngực và vùng thắt lưng.
- Đau dương vật (trong rất hiếm trường hợp).

Nếu những tác dụng không mong muốn này xảy ra hoặc nồng độ triglycerid tăng trên 3 mmol/l ở người lớn và 1,7 mmol/l ở trẻ em do nhũ tương, phải ngừng truyền nhũ tương hoặc nếu tiếp tục dùng thì phải giảm liều.

Cần chú ý đến hội chứng quá tải có thể xảy ra do sự khác biệt về cơ chế trao đổi chất trên từng cá thể, do nguyên nhân từ gen và các tình trạng bệnh khác nhau cần được lưu tâm ngay từ đầu, có thể thay đổi nhanh chóng và với các cấp độ khác nhau.

Hội chứng quá tải thể hiện ở các triệu chứng sau:

- Phi đại gan (chứng to gan) có hoặc không có vàng da.
- Thay đổi hoặc giảm một vài yếu tố đông máu (thời gian chảy máu, thời gian đông máu, đếm tiểu cầu, một vài yếu tố khác).
- Phi đại lách (chứng to lách).
- Thiếu máu (chứng thiếu máu), giảm tế bào bạch cầu (chứng giảm bạch cầu), giảm tế bào tiểu cầu (chứng giảm tiểu cầu).
- Dễ xuất huyết và chảy máu.
- Rối loạn xét nghiệm chức năng gan.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Khi dùng quá liều (nồng độ triglycerid tăng trên 3 mmol/l ở người lớn hoặc 1,7 mmol/l ở trẻ em) có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn được đề cập ở trên.

Quá liều nghiêm trọng Lipovenoes 10% PLR khi không dùng đồng thời với dung dịch carbohydrat, có thể dẫn đến tình trạng nhiễm toan chuyển hóa.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Nếu các triệu chứng quá liều xảy ra, nên truyền dịch chậm lại hoặc ngưng truyền. Nên ngưng dùng thuốc nếu tăng mạnh nồng độ glucose trong máu xảy ra trong quá trình truyền Lipovenoes 10% PLR. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Nhũ tương dinh dưỡng truyền tĩnh mạch. Mã ATC: B05BA02

Lipovenoes 10% PLR là một nhũ tương dùng nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, chứa dầu đậu nành tạo thành nhũ với phospholipid của lòng đỏ trứng gà. Kích cỡ phân tử và đặc tính sinh học tương tự như các nhóm phân tử lipoprotein nội sinh. Không giống như các lipoprotein, Lipovenoes 10%

915.
TY
AN
SKA
IAM
T.BY

PLR không chứa ester mỡ hay chuỗi gắn kết các protein và thành phần phospholipid của Lipovenoes 10% PLR cao hơn đáng kể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Thành phần chất béo trong Lipovenoes 10% PLR được chuyển hóa và bài tiết giống như các lipovenoes tự nhiên.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Chai 250 ml. Thùng 10 chai 250 ml

Chai 500 ml. Thùng 10 chai 500 ml

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ quá 30°C. Không đông lạnh.

HẠN DÙNG

18 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT: FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH.

Hafnerstraße 36, 8055, Graz, Áo



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh