

R<sub>x</sub> Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## IDURAT 20



### 1. Tên thuốc: IDURAT 20

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

*Thuốc này chỉ được dùng theo đơn thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

### 3. Thành phần công thức thuốc:

**Mỗi viên nén bao phim chứa:**

**Thành phần dược chất:** Vardenafil (dưới dạng Vardenafil hydroclorid trihydrat) 20 mg.

**Thành phần tá dược:** Cellulose vi tinh thể, Hydroxypropyl cellulose, Crospovidon, Silicon dioxyd keo khan, Magie stearat, Opadry 03A18373 (Hypomellose 6mPas, Talc, Titanium dioxide), Oxyd sắt đỏ.

### 4. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu hồng, hình tròn, hai mặt trơn lồi, cạnh và thành viên lành lặn.

### 5. Chỉ định:

Điều trị rối loạn chức năng cương (không có khả năng đạt hoặc duy trì sự cương dương vật đủ để thỏa mãn trong giao hợp).

Để thuốc có hiệu quả cần có sự kích thích sinh dục.

### 6. Cách dùng, liều dùng:

#### Liều dùng:

#### **Nam giới trưởng thành:**

- Liều khởi đầu khuyến cáo là 10 mg vardenafil uống khi cần, khoảng 25 – 60 phút trước khi hoạt động tình dục. Dựa trên hiệu quả và tính dung nạp, liều lượng có thể tăng đến 20 mg vardenafil hay giảm đến 5 mg.
- Liều tối đa khuyến cáo là một viên 20 mg 1 lần/ngày.
- Tối đa nên uống 1 lần/ngày.
- Vardenafil có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Thuốc có thể chậm phát huy tác dụng nếu dùng cùng bữa ăn nhiều chất béo.

**Người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi):** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên, cần cân nhắc cẩn thận việc tăng liều lên tối đa 20 mg tùy thuộc vào khả năng dung nạp của từng cá nhân.

**Suy gan:** Nên cân nhắc dùng liều khởi đầu là 5 mg vardenafil ở những bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình (Child – Pugh AB). Vì độ thanh thải vardenafil giảm ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình Child – Pugh B, nên liều tối đa được khuyến cáo là 10 mg, dựa trên tính dung nạp và hiệu quả.

**Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình.

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin  $< 30$  ml/phút), nên bắt đầu từ liều 5 mg. Dựa vào khả năng dung nạp và hiệu quả, liều có thể tăng lên tối đa 20 mg/ngày.

**Trẻ em và thanh thiếu niên:** Vardenafil không được chỉ định cho những người dưới 18 tuổi.

**Sự khác biệt về chủng tộc:** Không áp dụng.

#### **Bệnh nhân có dùng kèm với các thuốc có khả năng ức chế CYP3A4:**

- Cần điều chỉnh liều của vardenafil ở những bệnh nhân đang sử dụng một số thuốc ức chế vừa hoặc mạnh CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, ritonavir và indinavir (Xem phần “Cảnh báo và thận trọng”, “Tương tác thuốc”).
- Không nên sử dụng liều tối đa vượt quá 5 mg vardenafil khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 như erythromycin hoặc clarithromycin (Xem phần “Cảnh báo và thận trọng”, “Tương tác thuốc”).
- Không được sử dụng quá liều tối đa 5 mg vardenafil khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazol và itraconazol ở mức liều 200 mg một ngày hoặc ít hơn. Không được sử dụng viên vardenafil với liều ketoconazol và itraconazol cao hơn 200 mg một ngày.

- Chống chỉ định sử dụng chung với thuốc HIV protease như indinavir và ritonavir, là những thuốc ức chế CYP3A4 rất mạnh (Xem phần “Cảnh báo và thận trọng”, “Các lưu ý và thận trọng đặc biệt”, “Tương tác thuốc”).

#### **Dùng kèm với thuốc chẹn alpha:**

- Theo tính chất giãn mạch của thuốc chẹn alpha và vardenafil, sử dụng viên Idurat chung với thuốc chẹn alpha có thể làm hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân. Điều trị đồng thời chỉ nên được bắt đầu khi bệnh nhân đã ổn định với điều trị bằng thuốc chẹn alpha (Xem phần “Tương tác thuốc”).
- Có thể sử dụng Idurat vào bất kỳ thời điểm nào với alfuzosin hoặc tamsulosin. Với terazosin và các thuốc chẹn alpha khác cần có khoảng cách thời gian giữa hai thuốc khi điều trị đồng thời với Idurat (Xem phần “Tương tác thuốc”).
- Với những bệnh nhân đang sử dụng vardenafil liều tối ưu, thì nên bắt đầu điều trị thuốc chẹn alpha với liều thấp nhất. Sự tăng liều theo bậc thang của các thuốc chẹn alpha có thể đi kèm với việc làm giảm huyết áp thêm ở những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế phosphodiesterase (PDE5) bao gồm vardenafil.

**Cách dùng:** Dùng bằng đường uống và có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn. Khi dùng cùng với bữa ăn chứa nhiều chất béo, tác dụng của thuốc có thể bị trì hoãn.

#### **7. Chống chỉ định:**

- Chống chỉ định ở những bệnh nhân nhạy cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc (hoạt chất chính hay tá dược).
- Chống chỉ định sử dụng vardenafil ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với nitrat hay những chất sinh nitric oxyd (Xem phần “Tương tác thuốc”).
- Bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt do bệnh lý thần kinh thị giác không do thiếu máu cục bộ vùng trước động mạch (NAION), bất kể đợt này có liên quan hay không với việc tiếp xúc với chất ức chế phosphodiesterase 5 (PDE5) trước đó.
- Các sản phẩm thuốc để điều trị rối loạn cương dương nói chung không nên dùng cho nam giới không có hoạt động tình dục (ví dụ bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nghiêm trọng như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng [Hiệp hội tim mạch New York III hoặc IV]).
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế CYP3A4 mạnh là ketoconazol và itraconazol (dạng uống) ở nam giới trên 75 tuổi.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế protease HIV như ritonavir và indinavir vì là những thuốc ức chế CYP3A4 rất mạnh.
- Chống chỉ định dùng đồng thời với các chất ức chế PDE5, bao gồm vardenafil, với các chất kích thích guanylat cyclase, chẳng hạn như riociguat, vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.
- Tính an toàn của vardenafil chưa được nghiên cứu ở các nhóm bệnh nhân sau đây, do đó việc sử dụng thuốc này bị chống chỉ định cho đến khi có thêm thông tin: Suy gan nặng (Child-Pugh C), bệnh nhân suy thận nặng cần phải lọc máu, hạ huyết áp (huyết áp <90/50 mmHg), tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tháng qua), đau thắt ngực không ổn định và các rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền đã biết như viêm võng mạc sắc tố.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế CYP3A4 mạnh là ketoconazole và itraconazole (dạng uống) ở nam giới trên 75 tuổi.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với thuốc ức chế protease HIV như ritonavir và indinavir vì chúng là chất ức chế CYP3A4 rất mạnh.
- Chống chỉ định dùng đồng thời thuốc ức chế PDE5, bao gồm vardenafil, với thuốc kích thích guanylate cyclase, chẳng hạn như riociguat, vì có khả năng dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng.

#### **8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

- Tiền sử bệnh và khám sức khỏe nên được thực hiện để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định nguyên nhân tiềm ẩn trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.
- Trước khi bắt đầu điều trị rối loạn cương dương, bác sĩ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Vardenafil có đặc tính giãn mạch, dẫn đến giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua. Bệnh nhân bị tắc nghẽn đường ra thất trái, ví dụ như hẹp van động mạch chủ và bệnh cơ tim phì đại vô căn có hẹp dưới van động mạch chủ, có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc giãn mạch bao gồm thuốc ức chế men phosphodiesterase loại 5.

- Các biến cố tim mạch nghiêm trọng bao gồm đột tử, nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, đau thắt ngực và bệnh mạch máu não (bao gồm cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và xuất huyết não) sau một thời gian dùng thuốc đã được báo cáo. Hầu hết bệnh nhân gặp các biến cố này đều đã có các yếu tố nguy cơ về tim mạch. Tuy nhiên, không thể xác định chắc chắn liệu các biến cố mà bệnh nhân gặp phải có liên quan đến các yếu tố nguy cơ của họ, đến vardenafil, đến hoạt động tình dục hay liên quan đến sự kết hợp của các yếu tố nguy cơ này với yếu tố nguy cơ khác.
- Nên sử dụng thận trọng những thuốc điều trị rối loạn cương dương ở những bệnh nhân có bất thường về giải phẫu của dương vật như gấp góc, xơ hóa thể hang hay bệnh Peyronie hay trên những bệnh nhân có những bệnh có thể gây chứng cương đau dương vật như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tuyến hay bệnh bạch cầu.
- Tính an toàn và hiệu quả của vardenafil khi kết hợp với những thuốc điều trị loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó không khuyến cáo điều trị kết hợp.
- Khả năng dung nạp của liều tối đa 20 mg có thể thấp hơn ở bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi).
- *Sử dụng đồng thời với thuốc chẹn alpha:*

Việc sử dụng đồng thời thuốc chẹn alpha với vardenafil có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức. Chỉ nên dùng kết hợp khi bệnh nhân điều trị ổn định với thuốc chẹn alpha. Ở những bệnh nhân ổn định khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha, nên dùng vardenafil với liều khởi đầu thấp nhất được khuyến cáo là viên nén bao phim 5 mg.

Vardenafil có thể được dùng bất cứ lúc nào với tamsulosin hoặc alfuzosin. Với các thuốc chẹn alpha khác, nên cân nhắc cách thời gian dùng thuốc khi kê đơn vardenafil đồng thời. Những bệnh nhân đang dùng liều tối ưu vardenafil, thì điều trị với chẹn alpha nên bắt đầu với liều thấp nhất. Tăng liều bậc thang thuốc chẹn alpha có thể liên quan đến giảm huyết áp thêm nữa ở những bệnh nhân sử dụng vardenafil.

- *Sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4:*

Dùng kết hợp với các chất ức chế vừa hoặc mạnh cytochrom CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, indinavir, hay ritonavir có thể làm tăng đáng kể nồng độ vardenafil trong huyết tương.

Liều tối đa không nên vượt quá 1 viên vardenafil 5 mg khi dùng kết hợp với ketoconazol và itraconazol với mức liều  $\leq 200$  mg. Không dùng viên vardenafil với liều ketoconazol hoặc itraconazol  $\geq 200$  mg (Xem phần "*Liều lượng và cách dùng*", "*Tương tác thuốc*").

Liều tối đa của vardenafil không nên quá 5 mg khi dùng kết hợp với erythromycin hoặc clarithromycin.

Chống chỉ định dùng kết hợp với indinavir hay ritonavir là những chất có thể gây ức chế mạnh CYP3A4 (Xem phần "*Liều lượng và cách dùng*", "*Chống chỉ định*", "*Tương tác thuốc*").

Nên tránh dùng đồng thời với bưởi hoặc nước ép bưởi vì có thể làm tăng nồng độ vardenafil trong huyết tương.

- *Ảnh hưởng đến khoảng QTc:*

Trong một nghiên cứu về tác dụng của vardenafil trên khoảng QT ở 59 người đàn ông khỏe mạnh tình nguyện, liều điều trị (10 mg) và liều trên mức điều trị (80 mg) làm tăng khoảng QTc. Một nghiên cứu hậu mãi đánh giá tác dụng khi dùng kết hợp vardenafil với thuốc khác gây kéo dài khoảng QT có thể so sánh được cho thấy tác dụng tăng thêm lên QT so với khi chỉ dùng đơn độc một thuốc. Nên lưu ý kết quả này trong những quyết định lâm sàng khi kê đơn vardenafil cho bệnh nhân có bệnh sử kéo dài QT hay những bệnh nhân đang dùng thuốc gây kéo dài QT. Các bệnh nhân đang dùng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA như quinidin, procainamid hay nhóm III như amiodaron, sotalol, các thuốc chống loạn nhịp hay những bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh nên tránh sử dụng vardenafil.

- *Ảnh hưởng đến thị lực:*

Đã báo cáo thấy trường hợp giảm thị lực thoáng quá, bệnh lý thần kinh thị giác (NAION) không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ ở những bệnh nhân có dùng các thuốc ức chế PDE5 kể cả vardenafil. Nếu đột nhiên giảm thị lực, bệnh nhân nên ngừng sử dụng vardenafil và tham khảo ý kiến của bác sĩ.

- *Tác dụng cảm máu dẫn đến ảnh hưởng trên xuất huyết:*

Các nghiên cứu in vitro với tiểu cầu người cho thấy vardenafil không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu riêng lẻ, nhưng ở nồng độ cao, vardenafil làm tăng tác dụng chống kết tập tiểu cầu của chất cho oxit nitric natri nitroprusside. Ở người, vardenafil không có tác dụng lên thời gian chảy máu khi dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với axit acetylsalicylic. Không có thông tin an toàn nào về việc dùng vardenafil cho bệnh nhân bị rối loạn chảy máu hoặc loét dạ dày tá tràng đang hoạt động. Do đó, chỉ nên dùng vardenafil cho những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích-rủi ro.

## **9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

### ***Phụ nữ có thai:***

Không chỉ định cho phụ nữ.

### ***Phụ nữ đang cho con bú:***

Không chỉ định cho phụ nữ.

### ***Khả năng sinh sản:***

Không có dữ liệu.

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

Do chói sáng và rối loạn thị lực đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với vardenafil nên bệnh nhân nên biết cơ thể họ phản ứng như thế nào với vardenafil trước khi lái xe hay điều khiển máy móc.

## **11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

### ***Tương tác thuốc***

#### ***Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác lên vardenafil***

Nghiên cứu in vitro:

- Vardenafil được chuyển hóa chủ yếu qua các enzym ở gan thông qua cytochrom P450 (CYP) dạng 3A4, và qua một phần nhỏ từ CYP3A5 và CYP2C. Do đó, thuốc ức chế những enzym này có thể làm giảm thanh thải vardenafil.

Nghiên cứu in vivo

- Sử dụng đồng thời thuốc ức chế protease HIV như indinavir (800 mg 3 lần/ngày) là một chất ức chế CYP3A4 với vardenafil 10 mg mạnh làm tăng AUC của vardenafil 16 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 7 lần. Sau khi sử dụng 24 giờ, nồng độ trong huyết thanh của vardenafil vào khoảng 4% nồng độ vardenafil tối đa trong huyết thanh ( $C_{max}$ ).
- Ritonavir (600 mg 2 lần/ngày), là một thuốc ức chế HIV protease và ức chế mạnh CYP3A4 làm tăng  $C_{max}$  của vardenafil lên 13 lần và làm tăng AUC<sub>0-24</sub> của vardenafil 49 lần khi sử dụng chung với vardenafil 5 mg. Ritonavir kéo dài đáng kể thời gian bán hủy của vardenafil đến 25,7 giờ.
- Dùng đồng thời ketoconazol (200 mg), một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và vardenafil 5 mg làm tăng AUC của vardenafil 10 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 4 lần. Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể chưa được tiến hành, việc sử dụng chung các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác (như itraconazol) có thể tạo ra nồng độ vardenafil trong huyết tương tương đương với nồng độ do ketoconazol tạo ra. Nên tránh sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế CYP3A4 mạnh như itraconazol và ketoconazol (dùng đường uống). Ở nam giới trên 75 tuổi, chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với itraconazol hoặc ketoconazol.
- Erythromycin (500 mg 3 lần/ngày), một thuốc ức chế CYP3A4 làm tăng AUC của vardenafil lên 4 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 3 lần khi sử dụng chung với vardenafil 5 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh. Mặc dù các nghiên cứu tương tác thuốc cụ thể chưa được tiến hành, việc sử dụng cùng clarithromycin có thể cho kết quả tương tự trên AUC và  $C_{max}$  của vardenafil. Khi sử dụng cùng với thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải như erythromycin hoặc clarithromycin, có thể cần phải điều chỉnh liều vardenafil.
- Cimetidine (400 mg 2 lần/ngày), là một thuốc ức chế cytochrom P450 không đặc hiệu, không có tác dụng trên AUC và  $C_{max}$  của vardenafil khi sử dụng chung với vardenafil (20 mg) ở người tình nguyện khỏe mạnh.
- Nước bưởi là chất ức chế chuyển hóa thành ruột CYP3A4 yếu, vì vậy có thể làm tăng nhẹ nồng độ vardenafil trong huyết tương.
- Dược động học của vardenafil (20 mg) không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với thuốc đối kháng với thụ thể H2 ranitidine (150 mg x 2 lần/ngày), digoxin, warfarin, glibenclamide, rượu

(nồng độ cồn tối đa trung bình trong máu là 73 mg/dl) hoặc liều đơn của antacid (magie hydroxit/nhôm hydroxit).

- Mặc dù các nghiên cứu tương tác cụ thể không được tiến hành đối với tất cả các sản phẩm thuốc, nhưng phân tích dược động học quần thể cho thấy không có ảnh hưởng đến dược động học của vardenafil đối với các sản phẩm thuốc dùng đồng thời sau đây: acid acetylsalicylic, thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế CYP3A4 yếu, thuốc lợi tiểu và các sản phẩm thuốc điều trị bệnh tiểu đường (sulfonyleurea và metformin).

*Ảnh hưởng của vardenafil lên các sản phẩm thuốc khác*

Không có dữ liệu về sự tương tác giữa vardenafil và các chất ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophyllin hoặc dipyridamol.

Nghiên cứu in vivo:

- Không ghi nhận khả năng làm hạ huyết áp của 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi khi dùng vardenafil 10 mg ở những thời điểm khác nhau 24 giờ giảm dần đến 1 giờ trước khi sử dụng nitroglycerin trong một nghiên cứu ở 18 người nam tình nguyện khỏe mạnh. Tác dụng hạ huyết áp của 0,4 mg nitrat ngậm dưới lưỡi 1 và 4 giờ sau khi sử dụng vardenafil 20 mg bị tăng lên ở người tình nguyện khỏe mạnh tuổi trung niên. Không ghi nhận tác dụng này khi dùng vardenafil 20 mg 24 giờ trước khi sử dụng nitroglycerin. Tuy nhiên, không có thông tin về tiềm năng làm hạ huyết áp của vardenafil khi sử dụng kết hợp với nitrat ở bệnh nhân và vì thế chống chỉ định sử dụng kết hợp.
- Nicorandil là sự kết hợp giữa chất mở kênh kali và nitrat. Do thành phần nitrat nên nó có khả năng tương tác nghiêm trọng với vardenafil.
- Vì liệu pháp đơn trị bằng thuốc chẹn alpha có thể gây hạ huyết áp đáng kể, đặc biệt là hạ huyết áp tư thế và ngất xỉu, các nghiên cứu tương tác đã được tiến hành với vardenafil. Trong hai nghiên cứu tương tác với những người tình nguyện khỏe mạnh có huyết áp bình thường sau khi tăng liều thuốc chẹn alpha tamsulosin hoặc terazosin lên liều cao, hạ huyết áp (trong một số trường hợp có triệu chứng) đã được báo cáo ở một số lượng đáng kể đối tượng sau khi dùng đồng thời vardenafil. Trong số những đối tượng được điều trị bằng terazosin, hạ huyết áp được quan sát thấy thường xuyên hơn khi vardenafil và terazosin được dùng đồng thời so với khi liều dùng cách nhau 6 giờ.
- Dựa trên kết quả nghiên cứu tương tác được tiến hành với vardenafil ở những bệnh nhân bị phì đại lành tính tuyến tiền liệt (BPH) đang điều trị bằng tamsulosin, terazosin hoặc alfuzosin ổn định:
  - Khi dùng vardenafil với liều lượng 5, 10 hoặc 20 mg trên bối cảnh điều trị ổn định với tamsulosin, không gây ra giảm huyết áp, mặc dù 3/21 đối tượng được điều trị bằng tamsulosin biểu hiện huyết áp tâm thu tư thế đứng giảm dưới 85 mmHg.
  - Khi dùng đồng thời vardenafil 5 mg với terazosin 5 hoặc 10 mg, một trong 21 bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế có triệu chứng. Không thấy hạ huyết áp khi dùng vardenafil 5 mg và terazosin cách nhau 6 giờ.
  - Khi dùng vardenafil với liều 5 hoặc 10 mg trên nền tảng điều trị ổn định bằng alfuzosin, so với giả dược, không có hiện tượng giảm huyết áp có triệu chứng.

Do đó, chỉ nên bắt đầu điều trị đồng thời nếu bệnh nhân ổn định khi dùng liệu pháp chẹn alpha. Ở những bệnh nhân ổn định khi dùng liệu pháp chẹn alpha, nên bắt đầu dùng vardenafil ở liều khởi đầu thấp nhất được khuyến cáo là 5 mg. Có thể dùng vardenafil bất kỳ lúc nào với tamsulosin hoặc alfuzosin. Với các thuốc chẹn alpha khác, cần cân nhắc thời gian tách liều khi kê đơn vardenafil đồng thời.

- Không có tương tác đáng kể nào được ghi nhận khi warfarin (25 mg), được chuyển hóa bởi CYP2C9, hoặc digoxin (0,375 mg) khi dùng đồng thời với vardenafil (viên nén 20 mg).
- Sinh khả dụng tương đối của glibenclamide (3,5 mg) không bị ảnh hưởng khi dùng đồng thời với Vardenafil (20 mg). Trong một nghiên cứu cụ thể, khi vardenafil (20 mg) được dùng đồng thời với nifedipine giải phóng chậm (30 mg hoặc 60 mg) ở những bệnh nhân tăng huyết áp, có sự giảm thêm huyết áp tâm thu là 6 mmHg và huyết áp tâm trương là 5 mmHg kèm theo nhịp tim tăng 4 nhịp/phút.
- Khi dùng chung vardenafil (viên nén 20 mg) và rượu (nồng độ cồn tối đa trung bình trong máu là 73 mg/dl), vardenafil không làm tăng tác dụng của rượu lên huyết áp và nhịp tim và dược động học của vardenafil không bị thay đổi.

- Vardenafil (10 mg) không làm tăng thời gian chảy máu do axit acetylsalicylic (2 x 81 mg).

#### **Riociguat:**

- Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy khi sử dụng thuốc ức chế PDE5 cùng riociguat có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với thuốc ức chế PDE5, bao gồm vardenafil.

#### **Tương kỵ**

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:**

**Tóm tắt về hồ sơ an toàn:** Các tác dụng ngoại ý được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng vardenafil trong các nghiên cứu lâm sàng thường thoáng qua và có tính chất nhẹ đến trung bình. Tác dụng ngoại ý được ghi nhận phổ biến nhất xảy ra ở > 10% bệnh nhân là đau đầu.

#### **Bảng báo cáo tác dụng ngoại ý:**

##### **Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng**

Những tác dụng ngoại ý sau đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng vardenafil. Với mỗi nhóm tần suất, tác dụng ngoại ý được xếp theo mức độ nặng giảm dần. Tần suất được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), không thường gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ).

Các phản ứng bất lợi của thuốc báo cáo trên các bệnh nhân trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng trên toàn thế giới được báo cáo hoặc có liên quan đến thuốc  $\geq 0,1\%$  bệnh nhân hoặc hiếm và được coi là nghiêm trọng theo bản chất của các phản ứng này.

| Loại hệ thống cơ quan        | Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ) | Thường gặp ( $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ ) | Không thường gặp ( $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$ )                                                  | Hiếm ( $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$ )            | Không biết (không thể dự đoán từ dữ liệu có sẵn)                                                              |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm trùng và ký sinh trùng |                                |                                          |                                                                                                    | Viêm kết mạc                                        |                                                                                                               |
| Rối loạn hệ thống miễn dịch  |                                |                                          | Phù dị ứng và phù mạch                                                                             | Phản ứng dị ứng                                     |                                                                                                               |
| Các rối loạn tâm thần        |                                |                                          | Rối loạn giấc ngủ                                                                                  | Lo lắng                                             |                                                                                                               |
| Rối loạn hệ thống thần kinh  | Nhức đầu                       | Choáng váng                              | Ngủ gà<br>Dị cảm và loạn cảm giác                                                                  | Ngất<br>Co giật<br>Chứng quên<br>Thiếu máu tạm thời | Xuất huyết não                                                                                                |
| Rối loạn mắt                 |                                |                                          | Rối loạn thị giác<br>Xung huyết nhãn cầu<br>Loạn thị màu sắc<br>Đau mắt và khó chịu<br>Sợ ánh sáng | Tăng áp lực nội nhãn<br>Tăng chảy nước mắt          | Bệnh lý thần kinh thị giác (NAION) không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ<br>Khiếm khuyết thị giác |
| Rối loạn tai và mê đạo       |                                |                                          | Ù tai<br>Chóng mặt                                                                                 |                                                     | Điếc đột ngột                                                                                                 |
| Rối loạn tim                 |                                |                                          | Hồi hộp<br>Nhịp tim nhanh                                                                          | Nhồi máu cơ tim<br>Con nhịp nhanh trên thất         | Đột tử                                                                                                        |

|                                                            |  |           |                                                                                                                               |                                 |                                               |
|------------------------------------------------------------|--|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                            |  |           |                                                                                                                               | Đau thắt ngực                   |                                               |
| <b>Rối loạn mạch máu</b>                                   |  | Giãn mạch |                                                                                                                               | Hạ huyết áp<br>Tăng huyết áp    |                                               |
| <b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>            |  | Nghẹt mũi | Khó thở<br>Tắc nghẽn xoang                                                                                                    | Xung huyết mũi                  |                                               |
| <b>Rối loạn tiêu hóa</b>                                   |  | Khó tiêu  | Bệnh trào ngược dạ dày thực quản<br>Viêm dạ dày<br>Đau bụng và tiêu hóa<br>Bệnh tiêu chảy<br>Nôn mửa<br>Buồn nôn<br>Khô miệng |                                 |                                               |
| <b>Rối loạn hệ thống gan mật</b>                           |  |           | Tăng transaminase                                                                                                             | Tăng gamma-glutamyl transferase |                                               |
| <b>Rối loạn da và mô dưới da</b>                           |  |           | Ban đỏ<br>Nổi mẩn                                                                                                             | Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng  |                                               |
| <b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>                    |  |           | Đau lưng<br>Tăng creatin phosphokinase<br>Đau cơ<br>Tăng trương lực cơ và vọp bẻ                                              |                                 |                                               |
| <b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>                          |  |           |                                                                                                                               |                                 | Tiểu máu                                      |
| <b>Rối loạn hệ thống sinh sản và vú</b>                    |  |           | Tăng cương dương                                                                                                              | Chứng đau do cương dương        | Xuất huyết dương vật<br>Tinh trùng có lẫn máu |
| <b>Rối loạn chung và các chứng bệnh tại chỗ dùng thuốc</b> |  |           | Cảm thấy không khỏe                                                                                                           | Đau ngực                        |                                               |

#### Nghiên cứu hậu mãi:

Nhồi máu cơ tim đã được báo cáo có liên hệ tạm thời với việc sử dụng vardenafil và hoạt động tình dục, nhưng không thể xác định nhồi máu cơ tim có liên hệ trực tiếp với vardenafil hay với hoạt động tình dục, đối với bệnh nền về tim mạch của bệnh nhân hay với sự kết hợp của những yếu tố này.

Bệnh dây thần kinh thị giác phần trước không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ gây giảm thị lực bao gồm mù vĩnh viễn đã được báo cáo hiếm hoi kết hợp với dùng chất ức chế PDE5 một thời gian, bao gồm cả vardenafil. Đa số những bệnh nhân này có những yếu tố nguy cơ về cơ thể học hay mạch máu phát triển bệnh NAION, bao gồm: tỷ lệ lồi đối với đĩa thị giác thấp (“đĩa đầy”), ngoài 50 tuổi, đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, tăng lipid máu và hút thuốc.

Chưa thể khẳng định chắc chắn liệu những biến cố này có liên quan trực tiếp tới việc dùng các chất ức chế PDE5, tới yếu tố nguy cơ nền về mạch máu hay khiếm khuyết về cơ thể học của bệnh nhân hoặc kết hợp cả hai này hay có sự tham gia của các yếu tố khác.

Rối loạn thị giác bao gồm mất thị giác (tạm thời hay vĩnh viễn) hiếm thấy được báo cáo sau hậu mãi kết hợp với sử dụng thuốc ức chế PDE5 một thời gian, kể cả vardenafil. Chưa thể khẳng định chắc

chẩn liệu những biến cố này có liên quan trực tiếp tới việc dùng các chất ức chế PDE5, tới yếu tố nguy cơ nền về mạch máu hay các yếu tố khác.

Điếc hay mất thính lực đột ngột đã được báo cáo với số lượng nhỏ sau khi đưa ra thị trường và trong các trường hợp nghiên cứu lâm sàng với sử dụng các chất ức chế PDE5, kể cả vardenafil. Chưa thể khẳng định chắc chắn liệu những biến cố này có liên quan trực tiếp tới việc dùng vardenafil, tới yếu tố nguy cơ nền gây giảm thính lực, kết hợp các yếu tố này hay có sự tham gia của các yếu tố khác.

#### **Hướng dẫn cách xử trí các tác dụng không mong muốn (ADR):**

Các tác dụng không mong muốn thường thoáng qua, nhẹ hoặc trung bình, khi các triệu chứng xảy ra, cần giảm liều và điều trị triệu chứng nếu thấy cần thiết.

Cần phải thông báo cho người bệnh biết về các rối loạn thị giác, thính giác có thể xảy ra (nhìn mờ, mất thị giác, mất thính giác) khi dùng thuốc, khiến cho sinh hoạt và làm việc khó khăn. Người bệnh có bất kỳ rối loạn thị giác hoặc thính giác nào đều phải ngừng thuốc và cần được thăm khám mắt, tai toàn diện.

Để loại trừ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xảy ra, cần kiểm tra cẩn thận bệnh sử của bệnh nhân liên quan đến hạ huyết áp tư thế và các yếu tố nguy cơ về tim mạch. Chống chỉ định sử dụng thuốc nếu bệnh nhân có bệnh lý về tim mạch và hạ huyết áp tư thế.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

#### **13. Quá liều và cách xử trí:**

**Triệu chứng:** Trong các nghiên cứu về liều ở người tình nguyện, thử nghiệm vardenafil ở liều tăng dần đến 80 mg/ngày. Ngay cả với liều cao nhất được thử nghiệm (80 mg/ngày), đều được dung nạp mà không gây tác dụng ngoại ý nghiêm trọng. Điều này được xác định qua một nghiên cứu sử dụng liều 40 mg/ngày trong 4 tuần. Khi sử dụng 40 mg 2 lần/ngày, ghi nhận có vài trường hợp đau lưng trầm trọng. Tuy nhiên, không ghi nhận độc tính trên cơ hay thần kinh.

**Biện pháp xử trí:** Khi quá liều, các biện pháp hỗ trợ tiêu chuẩn cần được thực hiện tùy theo yêu cầu. Lọc thận không làm tăng thanh thải vardenafil vì thuốc gắn kết cao với protein huyết thanh và không thải trừ nhiều qua nước tiểu.

#### **14. Đặc tính dược lực học**

*Nhóm dược lý: Thuốc điều trị trong rối loạn cương dương.*

*Mã ATC: G04BE09*

Vardenafil là thuốc giúp cải thiện chức năng cương dương ở nam giới bị rối loạn cương. Khi có sự kích thích tình dục, thuốc giúp phục hồi khả năng cương dương do làm tăng khả năng bơm máu vào dương vật.

Cương dương vật là một quá trình huyết động học dựa trên sự giãn cơ trơn tại thể hang và những tiểu động mạch có liên quan. Khi có sự kích thích tình dục, từ những tận cùng thần kinh tại thể hang sẽ phóng thích oxit nitric (NO) được giải phóng, làm hoạt hóa enzym guanylat cyclase gây tăng nồng độ guanosin monophosphat vòng (cGMP) tại thể hang. Điều này kích hoạt sự giãn cơ trơn, cho phép tăng lưu lượng máu vào dương vật. Mức cGMP thực tế một mặt được điều hòa theo tỷ lệ tổng hợp qua guanylat cyclase, mặt khác theo tỷ lệ thoái biến qua cGMP hydrolyzing phosphodiesterase (PDE).

Tại thể hang của người loại PDE nổi bật nhất là phosphodiesterase type 5 đặc hiệu với cGMP.

Do tác dụng ức chế PDE5, enzym chịu trách nhiệm gây thoái biến cGMP tại thể hang, vardenafil làm tăng mạnh tác dụng của NO nội sinh, được phóng thích tại chỗ tại thể hang khi có kích thích tình dục. Sự ức chế PDE5 của vardenafil làm tăng lượng cGMP tại thể hang, dẫn đến giãn cơ trơn và đưa dòng máu vào thể hang. Do đó, vardenafil làm tăng đáp ứng tự nhiên với kích thích tình dục.

Các thử nghiệm in vivo cho thấy vardenafil là chất có khả năng ức chế PDE5 mạnh hơn so với các phosphodiesterases được biết đến khác > 15 lần so với PDE6, > 130 lần so với PDE1, > 300 lần so với PDE11, và > 1.000 lần so với PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, và PDE10.

Trong nghiên cứu có đối chứng với giả dược sử dụng Rigiscan để đo mức độ cương cứng, vardenafil 20 mg gây ra mức cương dương đủ cho sự giao hợp > 60% cương cứng ở một số người nam xảy ra sớm trong 15 phút. Đáp ứng tổng quát trên những đối tượng này với vardenafil là có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm dùng giả dược tại thời điểm sau khi dùng thuốc 25 phút.

Vardenafil gây ra tình trạng giảm nhẹ và thoáng qua huyết áp, trong phần lớn các trường hợp, không chuyển thành tác dụng lâm sàng. Mức giảm tối đa trung bình của huyết áp tâm thu nằm giữa sau khi dùng 20 mg và 40 mg vardenafil là - 6,9 mmHg dưới 20 mg và - 4,3 mmHg dưới 40 mg vardenafil,

khi so sánh với giả dược. Những tác dụng này phù hợp với tác dụng giãn mạch của thuốc ức chế PDE5 và có thể là do nồng độ cGMP tăng trong các tế bào cơ trơn mạch máu. Liều uống đơn và nhiều liều vardenafil lên đến 40 mg không gây ra thay đổi có liên quan về mặt lâm sàng nào trong ECG của những người tình nguyện nam bình thường.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, chéo, liều đơn ở 59 nam giới khỏe mạnh đã so sánh tác dụng lên khoảng QT của vardenafil (10 mg và 80 mg), sildenafil (50 mg và 400 mg) và giả dược. Moxifloxacin (400 mg) được đưa vào như một chất đối chứng nội bộ tích cực. Tác dụng lên khoảng QT được đo một giờ sau khi dùng thuốc ( $t_{max}$  trung bình đối với vardenafil). Mục tiêu chính của nghiên cứu này là loại trừ tác dụng lớn hơn 10 msec (tức là để chứng minh không có tác dụng) của một liều uống vardenafil 80 mg duy nhất lên khoảng QTc so với giả dược, được đo bằng sự thay đổi trong công thức hiệu chỉnh của Fridericia ( $QTcF = QT / \sqrt{RR1 / 3}$ ) so với ban đầu tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng thuốc. Kết quả vardenafil cho thấy QTc (Fridericia) tăng 8 msec (90% CI: 6-9) và 10 msec (90% CI: 8-11) ở liều 10 và 80 mg so với giả dược và QTci tăng 4 msec (90% CI: 3-6) và 6 msec (90% CI: 4-7) ở liều 10 và 80 mg so với giả dược, một giờ sau khi dùng thuốc. Ở  $t_{max}$ , chỉ có sự thay đổi trung bình trong QTcF đối với vardenafil 80 mg nằm ngoài giới hạn đã thiết lập của nghiên cứu (trung bình 10 msec, 90% CI: 8-11). Khi sử dụng các công thức hiệu chỉnh riêng lẻ, không có giá trị nào nằm ngoài giới hạn.

Trong một nghiên cứu hậu mãi riêng biệt trên 44 tình nguyện viên khỏe mạnh, liều đơn 10 mg vardenafil hoặc 50 mg sildenafil được dùng đồng thời với 400 mg gatifloxacin, một loại thuốc có tác dụng QT tương đương. Cả vardenafil và sildenafil đều cho thấy tác dụng Fridericia QTc tăng 4 msec (vardenafil) và 5 msec (sildenafil) khi so sánh với từng loại thuốc riêng lẻ. Tác động lâm sàng thực tế của những thay đổi QT này vẫn chưa được biết.

#### **Thông tin thêm về các thử nghiệm lâm sàng**

Trong các thử nghiệm lâm sàng, vardenafil đã được dùng cho hơn 17.000 nam giới bị rối loạn cương dương (ED) trong độ tuổi từ 18 đến 89, nhiều người trong số họ mắc nhiều bệnh lý đi kèm. Hơn 2.500 bệnh nhân đã được điều trị bằng vardenafil trong sáu tháng hoặc lâu hơn. Trong số này, 900 bệnh nhân đã được điều trị trong một năm hoặc lâu hơn.

Các nhóm bệnh nhân sau đây được đại diện: người cao tuổi (22%), bệnh nhân tăng huyết áp (35%), đái tháo đường (29%), bệnh tim thiếu máu cục bộ và các bệnh tim mạch khác (7%), bệnh phổi mãn tính (5%), tăng lipid máu (22%), trầm cảm (5%), cắt bỏ tuyến tiền liệt triệt để (9%). Các nhóm sau đây không được đại diện tốt trong các thử nghiệm lâm sàng: người cao tuổi (> 75 tuổi, 2,4%) và bệnh nhân mắc một số tình trạng tim mạch (xem mục 4.3). Không có thử nghiệm lâm sàng nào về các bệnh lý thần kinh trung ương (trừ chấn thương tủy sống), bệnh nhân suy thận hoặc suy gan nặng, phẫu thuật vùng chậu (trừ phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt bảo tồn thần kinh) hoặc chấn thương hoặc xạ trị và ham muốn tình dục giảm hoặc dị dạng giải phẫu dương vật được thực hiện.

Trong các thử nghiệm quan trọng, điều trị bằng vardenafil (viên nén) dẫn đến cải thiện chức năng cương dương so với giả dược. Trong số ít bệnh nhân cố gắng giao hợp trong vòng bốn đến năm giờ sau khi dùng thuốc, tỷ lệ thành công trong việc thâm nhập và duy trì cương cứng luôn cao hơn giả dược.

Trong các nghiên cứu liều cố định (viên nén) trên một quần thể rộng những người đàn ông bị rối loạn cương dương, 68% (5 mg), 76% (10 mg) và 80% (20 mg) bệnh nhân đã thâm nhập thành công (SEP 2) so với 49% dùng giả dược trong thời gian nghiên cứu ba tháng. Khả năng duy trì cương cứng (SEP 3) trong quần thể ED rộng này được đưa ra là 53% (5 mg), 63% (10 mg) và 65% (20 mg) so với 29% dùng giả dược.

Trong dữ liệu gộp từ các thử nghiệm hiệu quả chính, tỷ lệ bệnh nhân đạt được sự thâm nhập thành công khi dùng vardenafil như sau: rối loạn cương dương do tâm lý (77-87%), rối loạn cương dương hỗn hợp (69-83%), rối loạn cương dương hữu cơ (64-75%), người cao tuổi (52-75%), bệnh tim thiếu máu cục bộ (70-73%), tăng lipid máu (62-73%), bệnh phổi mãn tính (74-78%), trầm cảm (59-69%) và bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng thuốc chống tăng huyết áp (62-73%).

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân bị tiểu đường, vardenafil đã cải thiện đáng kể điểm số về chức năng cương dương, khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng đủ lâu để giao hợp thành công và độ cứng của dương vật so với giả dược ở liều vardenafil 10 mg và 20 mg. Tỷ lệ đáp ứng về khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng là 61% và 49% ở liều 10 mg và 64% và 54% ở liều 20

mg vardenafil so với 36% và 23% ở giả dược đối với những bệnh nhân đã hoàn thành ba tháng điều trị.

Trong một thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt, vardenafil đã cải thiện đáng kể điểm số về chức năng cương cứng, khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng đủ lâu để giao hợp thành công và độ cứng của dương vật so với giả dược ở liều vardenafil 10 mg và 20 mg. Tỷ lệ đáp ứng về khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng là 47% và 37% ở liều 10 mg và 48% và 34% ở liều 20 mg vardenafil so với 22% và 10% ở giả dược đối với những bệnh nhân đã hoàn thành ba tháng điều trị.

Trong một thử nghiệm lâm sàng liều linh hoạt ở những bệnh nhân bị Chấn thương tủy sống, vardenafil đã cải thiện đáng kể điểm số miễn chức năng cương cứng, khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng đủ lâu để giao hợp thành công và độ cứng dương vật so với giả dược. Số bệnh nhân trở lại điểm số miễn IIEF bình thường ( $\geq 26$ ) là 53% ở nhóm dùng vardenafil so với 9% ở nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ đáp ứng về khả năng đạt được và duy trì sự cương cứng là 76% và 59% ở nhóm dùng vardenafil so với 41% và 22% ở nhóm dùng giả dược đối với những bệnh nhân đã hoàn thành ba tháng điều trị, có ý nghĩa về mặt lâm sàng và thống kê ( $p < 0,001$ ).

Tính an toàn và hiệu quả của vardenafil đã được chứng minh trong các nghiên cứu dài hạn.

### 15. Đặc tính dược động học:

#### Hấp thu:

Vardenafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. Nồng độ tối đa  $C_{max}$  có thể đạt được sau uống 15 phút, trong 90% trường hợp  $C_{max}$  đạt được trong khoảng thời gian từ 30 đến 120 phút (trung bình 60 phút) khi đói.

Do thuốc có chuyển hoá bước đầu đáng kể, nên sinh khả dụng tuyệt đối trung bình đạt khoảng 15%.

Sau khi uống thuốc, AUC và  $C_{max}$  tăng hầu như tương ứng với liều dùng trong khoảng liều khuyến cáo (5 – 20 mg).

Khi uống vardenafil với bữa ăn nhiều chất béo (chứa 57% chất béo), tốc độ hấp thu sẽ giảm và thời gian  $T_{max}$  trung bình để đạt nồng độ tối đa trong huyết thanh tăng khoảng 60 phút và giảm  $C_{max}$  20%. AUC của vardenafil không bị ảnh hưởng. Sau một bữa ăn bình thường (chứa 30% mỡ), những thông số dược động học của vardenafil ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , và AUC) không bị ảnh hưởng.

Với những kết quả này, có thể uống vardenafil có hoặc không có thức ăn.

#### Phân bố:

Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định là 208 L cho thấy sự phân bố vào các mô của vardenafil.

Vardenafil và chất chuyển hoá chính (M1) có tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương cao (khoảng 95% đối với vardenafil và M1). Sự gắn kết này là có hồi phục và không phụ thuộc vào tổng nồng độ của thuốc.

Nghiên cứu trên người tình nguyện khoẻ mạnh cho thấy sau khi uống thuốc 90 phút, không quá 0,00012% liều dùng của thuốc xuất hiện trong tinh dịch.

#### Chuyển hóa:

Vardenafil chuyển hoá chủ yếu qua hệ thống enzym CYP3A4, với sự tham gia của CYP3A5 và CYP2C9.

Thời gian bán thải của chất chuyển hoá M1, là chất chuyển hoá chính ở người, là khoảng 3 – 5 giờ, tương tự như thuốc chưa chuyển hoá.

Trên người, chất chuyển hoá chính trong tuần hoàn (M1) được tạo ra qua quá trình khử ethyl tại vòng piperazin của vardenafil sẽ tiếp tục được chuyển hoá.

Trong hệ thống tuần hoàn, M1 ở dưới dạng kết hợp với glucuronid (acid glucuronic).

Nồng độ trong huyết tương của chất M1 dạng không kết hợp với glucuronid chiếm khoảng 26% tổng số hợp chất ban đầu. Chất chuyển hoá M1 có đặc tính chọn lọc phosphodiesterase tương tự như vardenafil và khả năng ức chế PDE5 *in vitro* là khoảng 28% so với vardenafil, đóng góp khoảng 7% hiệu quả điều trị.

#### Thải trừ:

Tổng tỷ lệ thanh thải của vardenafil là 56 L/giờ với thời bán thải khoảng 4 – 5 giờ.

Thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 91 – 95% liều uống) và một phần nhỏ qua nước tiểu (khoảng 2 – 6%).

Người già (trên 65 tuổi):

Ở người già khỏe mạnh (trên 65 tuổi) sự đào thải vardenafil của gan giảm so với người trẻ tuổi (< 45 tuổi). Trong các thử nghiệm lâm sàng, AUC ở người già cao hơn 52% so với người trẻ tuổi. Không thấy có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả điều trị giữa người già và người trẻ trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng với giả dược.

**Bệnh nhân suy thận:**

Được động học vardenafil ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin > 50 – 80 ml/phút) và vừa (độ thanh thải creatinin > 30 – 50 ml/phút) tương tự so với nhóm có chức năng thận bình thường. Những bệnh nhân tình nguyện có suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) AUC trung bình tăng lên khoảng 21%, nồng độ  $C_{max}$  trung bình giảm 23% so với người tình nguyện không có tổn thương thận. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ thanh thải creatinin và AUC,  $C_{max}$  của vardenafil trong huyết tương.

Được động học của Vardenafil không được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân cần thẩm tách máu.

**Bệnh nhân suy gan:**

Bệnh nhân suy gan mức độ nhẹ đến vừa (Child – Pugh A và B), độ thanh thải vardenafil giảm xuống tỉ lệ với mức độ suy gan.

Bệnh nhân suy gan nhẹ (Child – Pugh A), AUC và  $C_{max}$  của vardenafil tăng 1,2 lần (AUC tăng 17%,  $C_{max}$  tăng 22%) so với người khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy gan vừa (Child – Pugh B), AUC của vardenafil tăng 2,6 lần (160%),  $C_{max}$  tăng 2,3 lần (130%) so với người khỏe mạnh.

Được động học trên nhóm bệnh nhân suy gan nặng (Child – Pugh C) chưa được nghiên cứu.

**16. Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:**

Không có nguy cơ nào đặc biệt trên người dựa trên các nghiên cứu quy ước về an toàn dược lý, liều gây độc nhắc lại, nhiễm độc gen, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.

**17. Quy cách đóng gói:**

Hộp 1 lọ x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Hộp 3 vỉ x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

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

Bảo quản: Trong bao bì kín, nơi khô, dưới 30°C.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:**



PHARBACO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRUNG ƯƠNG I - PHARBACO

Trụ sở: 160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội.

ĐT: 024- 38454561; 024- 38454562 Fax: 024 - 38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội.