

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

- Tên thuốc:** **Rx LEVIVINA 5mg**
- Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:**
“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”
“Đề xa tầm tay trẻ em”
“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”
- Thành phần công thức thuốc:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Vardenafil hydroclorid trihydrat
tương ứng với vardenafil....5mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose (Microcel 101 SD), natri croscarmellose, gelatin, tinh bột sắn, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, bột talc, crospovidon, Opadry® Complete Film Coating System 21K58794 White (Hypromellose, titan dioxyd, ethylcellulose, triacetin), sunset yellow lake, tartrazin, dầu thầu dầu, copovidon (Plasdon S630).

- Dạng bào chế:** Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình trụ, màu da cam, thành và cạnh viên lành lặn.

5. Chỉ định:

Vardenafil dùng để điều trị các tình trạng rối loạn cương dương, là tình trạng không có khả năng đạt được hoặc duy trì cương cứng đủ để thỏa mãn hoạt động tình dục.

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

6. Cách dùng, liều dùng:

6.1. Cách dùng: Thuốc dùng đường uống. Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng thức ăn. Thời gian khởi phát tác dụng của thuốc có thể bị kéo dài nếu dùng thuốc chung với bữa ăn có nhiều chất béo.

6.2. Liều dùng:

Đối với người lớn:

Hầu hết các bệnh nhân được khuyến cáo dùng liều 10mg khi cần, 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 20mg hoặc giảm tới mức 5mg. Liều khuyến cáo tối đa là 20mg, số lần dùng tối đa là 1 lần mỗi ngày.

Đối với người già (trên 65 tuổi): Nên sử dụng liều khởi đầu 5mg, có thể tăng liều lên 10mg, 20mg khi cần thiết theo chỉ định của bác sĩ.

Đối với bệnh nhân suy gan: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Vì độ thanh thải vardenafil giảm ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B), nên sử dụng liều khởi đầu 5mg, rồi có thể tăng đến liều tối đa 10mg, dựa trên tính dung nạp và hiệu quả. Chưa nghiên cứu dược động học của vardenafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Đối với bệnh nhân suy thận: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ - trung bình, suy thận nặng cần khởi đầu ở liều 5mg. Dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả, có thể tăng liều đến 10mg và 20mg.

Chưa nghiên cứu dược động học của vardenafil ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Đối với bệnh nhân đang phải dùng các thuốc khác:

Thuốc ức chế CYP3A4

Cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, atazanavir và clarithromycin cũng như ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải như erythromycin.



- Đối với ritonavir: Không nên vượt quá một liều duy nhất 2,5mg vardenafil trong khoảng thời gian 72 giờ.
- Đối với indinavir, saquinavir, atazanavir, ketoconazol 400mg mỗi ngày, itraconazol 400mg mỗi ngày và clarithromycin: Không nên vượt quá một liều duy nhất 2,5mg vardenafil trong khoảng thời gian 24 giờ.
- Đối với ketoconazol 200mg mỗi ngày, itraconazol 200mg mỗi ngày và clarithromycin: Không nên vượt quá một liều duy nhất 5mg vardenafil trong khoảng thời gian 24 giờ.

Thuốc chẹn alpha

Đối với thuốc chẹn alpha, nên thận trọng khi dùng cùng thuốc ức chế PDE5, bao gồm vardenafil. Sử dụng chung vardenafil và thuốc chẹn alpha có thể làm hạ huyết áp có triệu chứng (ví dụ ngất xỉu) ở vài bệnh nhân. Điều trị đồng thời với các thuốc chẹn alpha chỉ nên được bắt đầu khi bệnh nhân đã trở nên ổn định với điều trị bằng thuốc chẹn alpha. Khi bệnh nhân đã ổn định điều trị với chẹn alpha, vardenafil nên được bắt đầu với liều 5mg (2,5mg khi sử dụng đồng thời với một số thuốc ức chế CYP3A4). Khoảng thời gian giữa các liều nên được xem xét khi kê đơn vardenafil đồng thời với thuốc chẹn alpha.

7. Chống chỉ định:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với nitrat hay những chất sinh oxyd nitric (như amyl nitrit).
- Chống chỉ định ở những bệnh nhân bị mất thị lực ở một mắt do bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ phía trước không do động mạch (NAION), bất kể liệu giai đoạn này có liên quan đến phosphodiesterase 5 (PDE5) hay không.
- Các sản phẩm thuốc điều trị rối loạn cương dương thường không được sử dụng ở những người đàn ông không nên sinh hoạt tình dục (ví dụ: bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nặng rối loạn như đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim nặng).
- Tính an toàn của vardenafil chưa được nghiên cứu trên các nhóm bệnh nhân sau và do đó chống chỉ định dùng vardenafil cho đến khi có thêm thông tin:
 - + Suy gan nặng (Child-Pugh C).
 - + Bệnh thận giai đoạn cuối cần lọc máu.
 - + Hạ huyết áp (huyết áp < 90/50mmHg).
 - + Tiền sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tháng qua).
 - + Đau thắt ngực không ổn định và rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền đã biết như viêm võng mạc nhiễm sắc tố.
- Sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế protease HIV như ritonavir và indinavir là chống chỉ định, vì chúng là chất ức chế rất mạnh CYP3A4.
- Việc sử dụng đồng thời các chất ức chế PDE5, bao gồm cả vardenafil, với chất kích thích guanylate cyclase (GC) như riociguat, bị chống chỉ định vì nó có khả năng dẫn đến triệu chứng hạ huyết áp.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Việc đánh giá rối loạn cương dương nên bao gồm đánh giá y tế, xác định nguyên nhân tiềm ẩn và xác định phương pháp điều trị thích hợp.

Trước khi kê đơn vardenafil, điều quan trọng cần lưu ý là:

Ảnh hưởng trên tim mạch

Chung

Các bác sĩ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì hoạt động tình dục có liên quan đến nguy cơ tim mạch. Do đó, không nên sử dụng điều trị rối loạn cương dương, bao gồm

vardenafil ở những bệnh nhân nam được khuyến cáo không nên hoạt động tình dục do tình trạng bệnh tim mạch tiềm ẩn của họ.

Không có dữ liệu lâm sàng được kiểm soát về sự an toàn hoặc hiệu quả của vardenafil ở những bệnh nhân sau đây và do đó, việc sử dụng thuốc không được khuyến cáo: đau thắt ngực không ổn định, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu lúc nghỉ < 90mmHg), tăng huyết áp không kiểm soát (> 170/110mmHg), tiền sử đột quỵ gần đây, rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng hoặc nhồi máu cơ tim (trong vòng 6 tháng), suy tim nặng.

Tắc luồng máu thất trái

Những bệnh nhân có tắc luồng máu thất trái như hẹp van động mạch chủ hay hẹp phi đại dưới van động mạch chủ vô căn, có thể nhạy cảm với tác dụng của thuốc giãn mạch bao gồm những thuốc ức chế phosphodiesterase type 5.

Tác động trên huyết áp

Vardenafil có đặc tính giãn mạch toàn thân dẫn đến hạ huyết áp thoáng qua ở những người tình nguyện khỏe mạnh (giảm trung bình tối đa 7 mmHg huyết áp tâm thu và 8 mmHg huyết áp tâm trương). Mặc dù điều này thường được dự kiến sẽ ít xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân, trước khi kê đơn vardenafil, các bác sĩ nên cân nhắc cẩn thận liệu bệnh nhân mắc bệnh tim mạch tiềm ẩn có thể bị ảnh hưởng xấu bởi các tác dụng giãn mạch như vậy hay không.

Khả năng tương tác thuốc với các chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc vừa phải

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ritonavir, indinavir, ketoconazol) hoặc các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (như erythromycin) làm tăng nồng độ vardenafil trong huyết tương. Cần điều chỉnh liều khi dùng vardenafil với một số chất ức chế CYP3A4 nhất định.

Thông tin an toàn dài hạn không sẵn có khi dùng đồng thời vardenafil với thuốc ức chế protease HIV.

Nguy cơ mắc bệnh Priapism

Đã có những báo cáo hiếm hoi về sự cương cứng kéo dài hơn 4 giờ và priapism (cương cứng đau kéo dài hơn 6 giờ) cho nhóm hợp chất này, bao gồm cả vardenafil. Trong trường hợp cương cứng kéo dài hơn 4 giờ, bệnh nhân nên tìm kiếm sự hỗ trợ y tế ngay lập tức. Nếu priapism không được điều trị ngay lập tức, có thể xảy ra tổn thương mô dương vật và mất khả năng vĩnh viễn.

Nên sử dụng thận trọng những thuốc điều trị rối loạn cương dương trên những bệnh nhân có bất thường về giải phẫu của dương vật (như gập 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 tủy hay bệnh bạch cầu).

Tác động trên mắt

Đã báo cáo thấy trường hợp giảm thị lực thoáng qua, bệnh lý thần kinh thị giác non-arteritic ở những bệnh nhân có dùng kèm vardenafil với các thuốc ức chế PDE5 khác. Nếu đột nhiên giảm thị lực, bệnh nhân nên ngừng sử dụng vardenafil và tham khảo ý kiến bác sĩ ngay.

Vardenafil chưa được đánh giá ở những bệnh nhân bị rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền đã biết, bao gồm viêm võng mạc sắc tố, do đó việc sử dụng thuốc không được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Mất thính lực đột ngột

Bệnh nhân nên ngừng dùng tất cả các thuốc ức chế PDE5, bao gồm vardenafil và cần nhanh chóng tìm kiếm sự chăm sóc y tế trong trường hợp bị giảm hoặc mất thính lực đột ngột. Những triệu chứng này có thể đi kèm với ù tai và chóng mặt đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc ức chế PDE5, bao gồm cả vardenafil. Không thể xác định liệu các triệu chứng này có liên quan trực tiếp đến việc sử dụng các thuốc ức chế PDE5 hoặc các yếu tố khác hay không.

Thuốc chẹn alpha

Cần thận trọng khi dùng các chất ức chế PDE5 với thuốc chẹn alpha. Các chất ức chế PDE5, bao gồm vardenafil và các thuốc ngăn chặn alpha-adrenergic đều là thuốc giãn mạch có tác dụng hạ huyết áp. Khi sử dụng thuốc giãn mạch kết hợp, tác dụng phụ đối với huyết áp có thể xảy ra. Ở một số bệnh nhân, sử dụng đồng thời hai nhóm thuốc này có thể làm hạ huyết áp đáng kể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng (ví dụ ngất). Cần xem xét những điều sau:

- Bệnh nhân nên ổn định khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha trước khi bắt đầu dùng thuốc ức chế PDE5. Những bệnh nhân bị mất ổn định huyết động khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha có nguy cơ hạ huyết áp có triệu chứng khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế PDE5.
- Ở những bệnh nhân ổn định khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha, nên bắt đầu dùng thuốc ức chế PDE5 ở liều khởi đầu thấp nhất.
- Ở những bệnh nhân đã dùng liều ức chế PDE5 được tối ưu hóa, nên bắt đầu điều trị bằng thuốc chẹn alpha ở liều thấp nhất. Tăng dần liều alpha-blocker có thể liên quan đến việc hạ huyết áp hơn nữa ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế PDE5.
- Tính an toàn khi sử dụng kết hợp các thuốc ức chế PDE5 và thuốc chẹn alpha có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác, bao gồm giảm thể tích nội mạch và các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc mắc phải

Trong một nghiên cứu về tác dụng của vardenafil trên khoảng QT ở 59 nam giới khỏe mạnh, liều điều trị (10mg) và liều vardenafil (80mg), liều moxifloxacin (400mg) thấy có làm tăng khoảng QTc. Một nghiên cứu 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 (ví dụ quinidin, procainamid) hay nhóm III (ví dụ amiodaron, sotalol) hay những bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh nên tránh sử dụng vardenafil.

Suy gan

Điều chỉnh liều là cần thiết ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B). Không sử dụng vardenafil ở bệnh nhân suy gan nặng (Child -Pugh C).

Suy thận

Không sử dụng vardenafil ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo vì vardenafil chưa được đánh giá trong này.

Kết hợp với các liệu pháp điều trị rối loạn cương dương khác

Tính an toàn và hiệu quả khi kết hợp vardenafil với những thuốc điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó, không khuyến cáo điều trị kết hợp.

Ảnh hưởng đến chảy máu

Ở người, vardenafil đơn độc với liều tới 20 mg không kéo dài thời gian chảy máu. Không có bằng chứng lâm sàng về bất kỳ sự kéo dài thời gian chảy máu khi vardenafil được dùng với aspirin. Không được sử dụng vardenafil ở những bệnh nhân rối loạn chảy máu hay loét dạ dày hoạt động đáng kể. Do đó, chỉ nên sử dụng vardenafil ở những bệnh nhân này sau khi đánh giá rủi ro lợi ích cẩn thận.

Bệnh lây truyền qua đường tình dục

Việc sử dụng vardenafil không giúp chống lại các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Cần xem xét tư vấn cho bệnh nhân về các biện pháp bảo vệ cần thiết để chống lại các bệnh lây truyền qua đường tình dục, bao gồm cả virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Cảnh báo về thành phần tá dược:

- Dầu thầu dầu: Có thể gây tiêu chảy.
- Sunset yellow lake, tartrazin: Có thể gây phản ứng dị ứng.

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

Không áp dụng.

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

Không có nghiên cứu về tác động của vardenafil lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Vì chóng mặt và khả năng nhìn thay đổi bất thường đã được báo cáo trong thử nghiệm lâm sàng với vardenafil, bệnh nhân nên nhận thức được cơ thể họ phản ứng với vardenafil như thế nào trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

11.1. Tương tác của thuốc:

Khả năng tương tác dược lực học với vardenafil

Nitrat: Chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với nhóm nitrat và các chất sinh oxyd nitric. Tác dụng hạ huyết áp của nitrat ngậm dưới lưỡi (0,4 mg) mất khoảng 1 và 4 giờ sau khi dùng vardenafil và tăng nhịp tim khi dùng lúc 1, 4 và 8 giờ sau khi vardenafil được tăng lên liều 20 mg ở người trung niên khỏe mạnh. Những tác dụng này không được quan sát thấy khi dùng vardenafil 20 mg 24 giờ trước khi dùng nitroglycerin (NTG). Khả năng giảm tác dụng hạ huyết áp của nitrat ở bệnh nhân mắc bệnh thiếu máu cơ tim chưa được đánh giá và sử dụng đồng thời vardenafil với nhóm nitrat chống chỉ định.

Thuốc chẹn alpha: Nên thận trọng khi dùng thuốc ức chế PDE5 cùng với thuốc chẹn alpha. Các chất ức chế PDE5, bao gồm vardenafil và các chất ngăn chặn alpha-adrenergic đều là thuốc giãn mạch có tác dụng hạ huyết áp. Khi sử dụng thuốc giãn mạch kết hợp, tác dụng phụ đối với huyết áp có thể xảy ra. Các nghiên cứu dược lý lâm sàng đã được tiến hành với sự phối hợp của vardenafil với alfuzosin, terazosin hoặc tamsulosin.

Thuốc chống tăng huyết áp: Vardenafil có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của thuốc chống tăng huyết áp. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng trên bệnh nhân bị rối loạn cương dương, một liều vardenafil 20mg đã làm hạ trung bình tối đa 7mmHg huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương 8mmHg (so với giả dược), kèm theo tăng nhịp tim tối đa trung bình 4 nhịp mỗi phút. Sự hạ huyết áp tối đa xảy ra trong khoảng từ 1 đến 4 giờ sau khi dùng thuốc. Sau khi dùng nhiều liều trong 31 ngày, các phản ứng huyết áp tương tự đã được quan sát vào ngày 31 giống như ngày 1.

Rượu: Vardenafil (20mg) không làm tăng tác dụng hạ huyết áp của rượu trong thời gian quan sát 4 giờ ở những người tình nguyện khỏe mạnh khi uống rượu (0,5 g/kg trọng lượng cơ thể, khoảng 40ml rượu tuyệt đối ở một người 70kg). Nồng độ cồn và vardenafil trong huyết tương không bị thay đổi khi dùng đồng thời.

Tác dụng của các thuốc khác đối với vardenafil

Nghiên cứu in vitro

Các nghiên cứu trên microsom ở gan người cho thấy vardenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 (CYP) isoform 3A4 / 5 và ở mức độ thấp hơn bởi CYP2C9. Do đó, các chất ức chế các enzym này dự kiến sẽ làm giảm độ thanh thải vardenafil.

Nghiên cứu in vivo

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh

- Kê đơn cùng với ketoconazol (200mg 1 lần/ ngày) dẫn đến tăng AUC của vardenafil gấp 10 lần và tăng C_{max} gấp 4 lần khi dùng cùng với vardenafil (5mg) ở những tình nguyện khỏe mạnh. Không nên vượt quá liều vardenafil 5mg trong khoảng thời gian 24 giờ khi sử dụng kết hợp với ketoconazol 200mg 1 lần/ ngày. Vì liều cao hơn của ketoconazol (400mg mỗi ngày)



có thể dẫn đến tăng C_{max} và AUC cao hơn, không nên vượt quá một liều duy nhất vardenafil 2,5mg trong khoảng thời gian 24 giờ khi sử dụng kết hợp với ketoconazol 400mg mỗi ngày.

- Indinavir (800mg x 3 lần/ngày) dùng đồng thời với vardenafil (viên nén bao phim 10mg) làm tăng gấp 16 lần AUC và 7 lần C_{max} của vardenafil, tăng gấp 2 lần thời gian bán thải của vardenafil. Không nên vượt quá một liều duy nhất vardenafil 2,5mg trong khoảng thời gian 24 giờ khi sử dụng kết hợp với indinavir.

- Ritonavir (600mg x 2 lần/ngày) phối hợp với vardenafil 5mg làm tăng gấp 49 lần AUC và 13 lần C_{max} của vardenafil. Tương tác này là kết quả của việc chặn quá trình chuyển hóa ở gan của vardenafil do ritonavir, một chất ức chế CYP3A4 mạnh và cũng ức chế CYP2C9. Ritonavir kéo dài đáng kể thời gian bán thải của vardenafil lên 26 giờ. Do đó, không nên vượt quá một liều duy nhất vardenafil 2,5mg trong khoảng thời gian 72 giờ khi sử dụng kết hợp với ritonavir.

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải

- Dùng đồng thời erythromycin (500mg 3 lần/ngày) cùng với vardenafil (5mg) làm tăng AUC của vardenafil lên 4 lần và C_{max} lên 3 lần ở những tình nguyện viên khỏe mạnh. Không nên vượt quá một liều vardenafil 5mg duy nhất trong khoảng thời gian 24 giờ khi sử dụng kết hợp với erythromycin. Khi dùng cùng với những chất ức chế CYP3A4 vừa phải như erythromycin hoặc clarithromycin, cần điều chỉnh liều vardenafil.

- Mặc dù các tương tác cụ thể chưa được nghiên cứu, các chất ức chế CYP3A4 khác, bao gồm nước ép bưởi có thể sẽ làm tăng nồng độ vardenafil trong huyết tương.

Tương tác thuốc khác

- Không có tương tác dược động học đã được quan sát giữa vardenafil và các loại thuốc sau: glyburid, warfarin, digoxin, một thuốc kháng acid chứa magesi - nhôm hydroxyd và ranitidin. Trong nghiên cứu tương tác với warfarin, vardenafil không có tác dụng đối với thời gian prothrombin hoặc các thông số dược lực học khác.

- Cimetidin (400mg 2 lần/ngày), chất ức chế P450 không đặc hiệu, không ảnh hưởng lên AUC và C_{max} của vardenafil khi được kê đơn đồng thời với vardenafil (20mg) ở những tình nguyện viên khỏe mạnh.

Tác dụng của vardenafil đối với các thuốc khác

Nghiên cứu *in vitro*

Vardenafil và các chất chuyển hóa của nó không có tác dụng với CYP1A2, 2A6 và 2E1 ($K_i > 100$ micromol). Tác dụng ức chế yếu đối với các dạng đồng phân khác (CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) đã được phát hiện, nhưng giá trị K_i vượt quá nồng độ đạt được trong huyết tương sau khi dùng thuốc. Hoạt tính ức chế mạnh nhất được quan sát thấy đối với chất chuyển hóa vardenafil M1, có K_i là 1,4 micromol đối với CYP3A4, cao hơn khoảng 20 lần so với giá trị C_{max} của M1 sau liều vardenafil 80mg.

Nghiên cứu *in vivo*

- Nifedipin: Vardenafil 20mg khi dùng cùng với nifedipin giải phóng chậm 30mg hoặc 60mg 1 lần/ ngày, không ảnh hưởng đến AUC hoặc C_{max} của nifedipin, một loại thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4. Nifedipin không làm thay đổi nồng độ vardenafil trong huyết tương khi dùng kết hợp. Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp được kiểm soát bằng nifedipin, khi dùng cùng vardenafil 20mg làm giảm huyết áp tâm thu / tâm trương trung bình là 6/5 mmHg so với giả dược.

- Ritonavir và indinavir: Sau khi dùng đồng thời 5mg vardenafil với 600mg ritonavir (2 lần/ngày), C_{max} và AUC của ritonavir đã giảm khoảng 20%. Sau khi dùng 10mg vardenafil với 800mg indinavir (3 lần/ ngày), C_{max} và AUC của indinavir đã giảm tương ứng 40% và 30%.

Aspirin: Vardenafil (10mg và 20mg) không làm tăng thêm thời gian chảy máu do aspirin (2 viên x 81mg)

11.2. Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Vardenafil được sử dụng cho hơn 4430 nam giới (tuổi trung bình 56, từ 18-89 tuổi; 81% da trắng, 6% da đen, 2% người châu Á, 2% gốc Tây Ban Nha và 9% khác) trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và không kiểm soát trên toàn thế giới. Hơn 2200 bệnh nhân đã được điều trị trong 6 tháng hoặc lâu hơn và 880 bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 năm.

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 3,4% đối với vardenafil và 1,1% đối với giả dược.

Khi vardenafil được dùng theo liều khuyến cáo trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo (xem Bảng 1).

Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo bởi ≥ 2% bệnh nhân được điều trị bằng vardenafil và thường gặp trên nhóm sử dụng thuốc hơn placebo trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên liều cố định và liều thay đổi trên vardenafil 5mg, 10mg, và 20mg.

Tác dụng không mong muốn	% bệnh nhân báo cáo tác dụng không mong muốn	
	Placebo (N = 1199)	Vardenafil (N = 2203)
Đau đầu	4%	15%
Đỏ bừng	1%	11%
Viêm mũi	3%	9%
Khó tiêu	1%	4%
Thương tích do tai nạn ^b	2%	3%
Viêm xoang	1%	3%
Hội chứng cúm	2%	3%
Chóng mặt	1%	2%
Tăng creatinkinase	1%	2%
Nôn	1%	2%

a) Các nghiên cứu liều thay đổi đã bắt đầu ở tất cả các bệnh nhân từ vardenafil liều 10mg và cho phép giảm liều xuống 5mg hoặc tăng liều tới 20mg dựa trên tác dụng không mong muốn và hiệu quả của thuốc.

b) Tất cả các triệu chứng được liệt kê trong bảng trên được coi là tác dụng không mong muốn của thuốc ngoại trừ thương tích do tai nạn.

Đau lưng đã được báo cáo ở 2,0% bệnh nhân được điều trị bằng vardenafil và 1,7% bệnh nhân dùng giả dược.

Các thử nghiệm kiểm soát giả dược cho thấy tác động của liều dùng trong tỷ lệ mắc một số tác dụng không mong muốn (nhức đầu, đỏ bừng, chứng khó tiêu, buồn nôn và viêm mũi) trên các liều vardenafil 5mg, 10mg và 20mg.

Tất cả các nghiên cứu về vardenafil: Viên nén bao phim vardenafil và viên nén phân tán vardenafil đã được sử dụng cho hơn 17000 nam giới (tuổi trung bình 54,5, từ 18 đến 89 tuổi, 70% da trắng, 5% da đen, 13% châu Á, 4% Tây Ban Nha và 8% khác) trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và không kiểm soát trên toàn thế giới. Số bệnh nhân được điều trị trong 6 tháng hoặc lâu hơn là 3357 và 1350 bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 năm. Trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược với viên nén bao phim vardenafil và viên nén phân tán vardenafil, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 1,9% đối với vardenafil và 0,8% đối với giả dược. Phần dưới đây xác định các tác dụng không mong muốn khác, ít thường xuyên hơn (< 2%) được báo cáo trong quá trình thử nghiệm lâm sàng của viên nén bao phim vardenafil và viên nén phân tán vardenafil. Loại trừ khỏi danh sách này là những tác dụng không mong muốn không thường xuyên và không đáng kể, những triệu chứng có thể được quan sát phổ biến khi không điều trị bằng thuốc và những triệu chứng không liên quan với việc dùng thuốc:

Toàn thân: Phù dị ứng và phù mạch, cảm giác mệt mỏi, dị ứng, đau ngực.

Thính giác: Û tai, chóng mặt.

Tim mạch: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, huyết áp thấp.

Tiêu hóa: Buồn nôn, đau dạ dày và đau bụng, khô miệng, tiêu chảy, trào ngược dạ dày thực quản, viêm dạ dày, nôn mửa, tăng transaminase.

Cơ xương khớp: Tăng creatin phosphokinase (CPK), tăng trương lực cơ và chuột rút, đau cơ.

Thần kinh: Dị cảm, loạn cảm, rối loạn giấc ngủ, ngất, mất trí nhớ, co giật.

Hô hấp: Khó thở, xung huyết xoang.

Da và mô dưới da: Ban đỏ, nổi mẩn.

Mắt: Rối loạn thị giác, tăng nhãn áp, loạn thị màu sắc, đau mắt và khó chịu ở mắt, đau mắt tăng áp lực nội nhãn, viêm kết mạc.

Niệu - sinh dục: Tăng cương cứng, priapism.

Tác dụng không mong muốn sau khi đưa thuốc ra thị trường

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng vardenafil sau khi đưa thuốc ra thị trường. Do những tác dụng không mong muốn này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm quần thể có số lượng không chắc chắn, không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với khả năng phơi nhiễm thuốc.

Mắt: Bệnh dây thần kinh thị giác phần trước không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ (NAION) 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 lõm đối với đĩa thị giác thấp ("đĩa đầy"), ngoài 50 tuổi, đái tháo đường, cao 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 khi đưa thuốc ra thị trường kết hợp với sử dụng thuốc ức chế PDE5 một thời gian, kể cả vardenafil. 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 các yếu tố khác.

Thần kinh: Động kinh, tái phát cơn động kinh và mất trí nhớ toàn bộ tạm thời đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường khi sử dụng vardenafil.

Tai: 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.

13. Quá liều và cách xử trí:

* *Quá liều:*

Trong những nghiên cứu về liều ở các tình nguyện viên nam khỏe mạnh, thử nghiệm vardenafil ở liều tăng dần đến 120mg/ngày. Phần lớn những đối tượng này bị đau lưng / đau cơ có thể hồi phục và / hoặc thị lực bất thường.

Khi sử dụng 40mg 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.

* *Xử trí:*

Khi quá liều, cần điều trị nâng đỡ chuẩn. 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 dùng trong rối loạn chức năng cương dương.

Mã ATC: G04BE09.

Cơ chế tác dụng:

Sự cương cứng dương vật là một quá trình huyết động. Trong sự kích thích tình dục, oxyd nitric được giải phóng. Nó kích hoạt các enzym cyclase guanylat, dẫn đến tăng nồng độ của monophosphat guanosin vòng (cGMP) ở đầu thể xốp. Điều này dẫn đến tình trạng thư giãn cơ trơn, cho phép tăng dòng máu chảy vào dương vật. Mức độ cGMP được quy định bởi tỷ lệ tổng hợp qua guanylat cyclase và tỷ lệ suy thoái qua cGMP thủy phân các phosphodiesterase (các PDE).

Vardenafil là một chất ức chế cGMP phosphodiesterase mạnh và chọn lọc với cụ thể là loại 5 (PDE5), PDE chủ yếu trong thể hang của con người. Vardenafil tăng mạnh tác dụng của oxyd nitric nội sinh trong hang bằng cách ức chế PDE5. Khi oxyd nitric được giải phóng để đáp ứng với kích thích tình dục, sự ức chế PDE5 do vardenafil gia tăng nồng độ cGMP trong đầu thể xốp. Do đó kích thích tình dục là cần thiết cho vardenafil đạt được hiệu quả điều trị mong muốn.

Trong nghiên cứu *in vitro* cho thấy tác động của vardenafil mạnh hơn trên PDE5 so với các phosphodiesterase khác đã được biết đến (> 15 lần so với PDE6, > 130 lần so với PDE1, > 300 lần so với PDE11, và > 1000 lần so với PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 và PDE10).

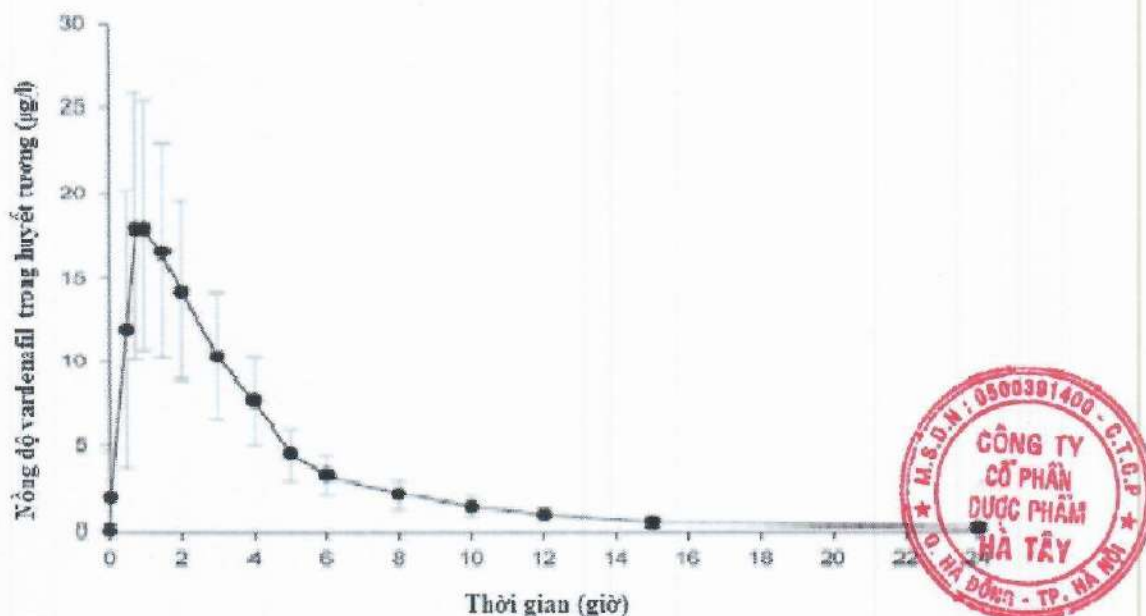
15. Đặc tính dược động học:

Dược động học của vardenafil xấp xỉ theo tỷ lệ phạm vi liều khuyến cáo.

Hấp thu

Nồng độ vardenafil trong huyết tương đo được sau khi uống một liều duy nhất 20mg vardenafil ở tình nguyện viên nam khỏe mạnh được thể hiện trong hình sau:





Vardenafil hấp thu nhanh chóng sau khi uống với sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 15%. Nồng độ tối đa C_{max} đạt được sau một liều 20mg ở những người tình nguyện khỏe mạnh thường đạt được trong khoảng từ 30 phút đến 2 giờ (trung bình 60 phút) sau khi uống ở trạng thái nhịn ăn. Hai nghiên cứu về ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu vardenafil đã được thực hiện cho thấy các bữa ăn giàu chất béo làm giảm C_{max} từ 18% - 50%.

Phân bố

Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định là 208 lít cho thấy sự phân bố vào các mô của vardenafil. Vardenafil và chất chuyển hóa 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 khỏe mạnh cho thấy sau 90 phút uống thuốc, không quá 0,00012% liều dùng của thuốc có xuất hiện trong tinh dịch.

Chuyển hóa

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

Thời gian bán thải khoảng 4-5 giờ.

Trên người, chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn (M1) được tạo ra qua quá trình desethylation tại vòng piperazin của vardenafil sẽ tiếp tục được chuyển hóa. Thời gian bán thải trong huyết tương của M1 xấp xỉ khoảng 4 giờ.

Trong vòng tuần hoàn hệ thống, 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 hóa 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 lít/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%).

Dược động học trên một số đối tượng đặc biệt

Trẻ em: Các thử nghiệm vardenafil không được tiến hành trên trẻ em.

Người già: Ở người già khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) sự đào thải của gan suy giảm so với người trẻ tuổi (từ 18 - 45 tuổi). Trong các thử nghiệm lâm sàng, trung bình thông số C_{max} và AUC ở người già cao hơn tương ứng 34% và 52% so với người trẻ tuổi.

Bệnh nhân suy thận: Dược động học ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (độ thanh thải Creatinin CLcr từ 50-80 ml/phút) và vừa (CLcr ≥ 30 -50 ml/phút) không khác biệt so với những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Những bệnh nhân suy thận nặng (CLcr < 30 ml/phút) thông số AUC (diện tích đường cong dưới nồng độ) trung bình tăng lên khoảng 21%, nồng độ C_{max} trung bình giảm 23% so với người có chức năng thận bình thường. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ thanh thải creatinin và AUC, C_{max} giữa 2 nhóm. Dược động học của vardenafil không được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhân suy gan: Ở những bệnh nhân bị suy gan nhẹ và vừa (Child-Pugh A và B), sau khi dùng liều vardenafil 10mg, độ thanh thải vardenafil giảm xuống tương ứng với mức độ suy gan. Bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), AUC và C_{max} 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 tăng 2,6 lần (160%), C_{max} tăng 2,3 lần (130%) so với người khỏe mạnh. Dược động học trên nhóm bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C) không được nghiên cứu.

16. Quy cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc bên trong hộp.

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

- **Bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Tên cơ sở sản xuất : CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM HÀ TÂY

Địa chỉ: Tổ dân phố số 4, P. La Khê, Q. Hà Đông, TP. Hà Nội

ĐT: 024.33522203 FAX: 024.33522203

ĐT: 024.33824685 FAX: 024.33829054

Phân phối bởi: CHI NHÁNH CÔNG TY CP DƯỢC PHÚ THỌ TẠI HÀ NỘI

Địa chỉ: Nhà 4, dãy A1, Đầm Trấu, P. Bạch Đằng, Q. Hai Bà Trưng, TP. Hà Nội

