



Liều tối đa khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh B) là 10 mg dạng viên nén bao phim.

Không nên sử dụng Tadalafil 10 ODT cho bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng (Child-Pugh B hoặc Child-Pugh C).

*Đối với bệnh nhân suy thận*

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Trên bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút) nên xem xét sử dụng liều khởi đầu 5 mg dạng viên nén bao phim. Dựa trên hiệu quả và dung nạp, có thể tăng liều đến 10 mg, 20 mg dạng viên nén bao phim hoặc 10 mg dạng viên nén phân tán trong miệng (1 viên Tadalafil 10 ODT).

Không dùng Tadalafil 10 ODT trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

*Đối với trẻ em*

Không sử dụng Tadalafil 10 ODT cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

*Sử dụng thuốc đối với bệnh nhân đang dùng các thuốc khác*

Dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP 3A4 trung bình hoặc mạnh.

Cần phải chỉnh liều nếu dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP 3A4 trung bình hoặc mạnh.

### **Cách dùng**

Thuốc dùng qua đường miệng.

Đặt viên thuốc trên lưỡi, ngậm cho đến khi hòa tan, không dùng với nước để uống thuốc, nên dùng ngay sau khi lấy thuốc ra khỏi vỉ.

Thuốc này có thể dùng lúc đói hoặc no.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân mẫn cảm với vardenafil hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với nitrate hữu cơ hay những chất sinh nitric oxide (như amyl nitrite).

Bệnh nhân bị mất thị giác ở một mắt vì bệnh lý thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ vùng trước không do viêm động mạch (NAION), bất kể có liên quan hay không với việc phơi nhiễm với các thuốc ức chế phosphodiesterase 5 (PDE5) trước đó.

Bệnh nhân không phù hợp với hoạt động tình dục (những bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nghiêm trọng như cơn đau thắt ngực không ổn định hay suy tim [Theo Hiệp hội Tim mạch New York Heart nhóm III hoặc IV]).

Tính an toàn của vardenafil chưa được nghiên cứu trên những phân nhóm bệnh nhân sau đây, vì vậy chống chỉ định sử dụng vardenafil cho những bệnh nhân này:

- Suy gan nặng (Child-Pugh C),
- Bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu,
- Hạ huyết áp (huyết áp < 90/50mmHg),
- Tiền sử đột quỵ hay nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tháng qua),
- Đau thắt ngực không ổn định và các bệnh vớng mạch do di truyền như viêm vớng mạch sắc tố.

Bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4 như ketoconazol, itraconazole (đường uống) cho nam giới trên 75 tuổi.

Bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với các chất ức chế protease HIV như ritonavir và indinavir, các chất ức chế rất mạnh CYP3A4.

Bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với các chất ức chế PDE5, bao gồm vardenafil, với các chất kích thích guanylate cyclase (riociguat) vì có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

Cần kiểm tra sức khỏe và tiền sử bệnh để chẩn đoán rối loạn cương dương và xác định các nguyên nhân tiềm ẩn trước khi xem xét điều trị bằng thuốc.

Trước khi khởi đầu điều trị rối loạn cương dương, cần đánh giá tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì hoạt động tình dục có liên quan đến nguy cơ mắc các biến cố tim mạch. Vardenafil có tính giãn mạch có thể làm giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua. Những bệnh nhân có cản trở dòng chảy thất trái như hẹp van động mạch chủ hay hẹp phì đại dưới van động mạch chủ vô căn, có thể nhạy cảm với tác dụng của các thuốc giãn mạch bao gồm những thuốc ức chế PDE5.

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng bao gồm đột tử do tim, nhịp tim nhanh, nhồi máu cơ tim, nhịp nhanh thất, đau thắt ngực và rối loạn mạch máu não (bao gồm cơn thiếu máu não thoáng qua và xuất huyết não), đã được báo cáo có liên quan với vardenafil. Hầu hết các bệnh nhân được báo cáo về các biến cố này đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, chưa thể xác định liệu các biến cố này liên quan trực tiếp đến các yếu tố nguy cơ, đến vardenafil, đến các hoạt động tình dục hay là sự kết hợp các yếu tố này hay do các yếu tố khác.

Dùng thận trọng đối với bệnh nhân có khiếm khuyết về cấu trúc của dương vật (như dương vật gấp góc, xơ hóa thể hang hay bệnh Peyronie) hoặc những bệnh nhân có các tình trạng có thể dẫn đến chứng cương đau dương vật kéo dài (như thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy hay bệnh bạch cầu).

Tính an toàn và hiệu quả khi kết hợp dạng viên nén phân tán trong miệng với viên nén bao phim hoặc các phương pháp điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Do đó, việc sử dụng các kết hợp như vậy không được khuyến cáo.

Khả năng dung nạp liều tối đa của viên nén bao phim 20 mg vardenafil có thể thấp hơn đối bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi).

### *Sử dụng đồng thời các thuốc chẹn alpha*

Việc sử dụng đồng thời thuốc chẹn alpha và vardenafil có thể dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân vì cả hai đều là thuốc giãn mạch. Chỉ nên bắt đầu điều trị đồng thời với vardenafil nếu bệnh nhân đã ổn định với liệu pháp điều trị bằng thuốc chẹn alpha. Ở những bệnh nhân đã ổn định khi điều trị bằng thuốc chẹn alpha, vardenafil nên được bắt đầu với liều khởi đầu khuyến cáo thấp nhất là 5 mg dạng viên nén bao phim. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chẹn alpha không nên sử dụng viên nén phân tán trong miệng 10 mg ở liều khởi đầu. Vardenafil có thể được dùng bất cứ lúc nào cùng với tamsulosin hoặc với alfuzosin. Với các thuốc chẹn alpha khác, nên xem xét việc chia liều khi sử dụng đồng thời với vardenafil. Ở những bệnh nhân đã dùng vardenafil liều tối đa, nên bắt đầu điều trị bằng thuốc chẹn alpha ở liều thấp nhất. Tăng dần liều thuốc chẹn alpha có thể làm giảm huyết áp nhiều hơn ở bệnh nhân dùng vardenafil.

### *Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4*



Nên tránh sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế mạnh CYP 3A4 như itraconazole và ketoconazole (dạng uống) vì làm tăng nồng độ vardenafil trong huyết tương khi sử dụng kết hợp với các thuốc này.

Cần phải điều chỉnh liều vardenafil nếu sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế trung bình CYP 3A4 như erythromycin và clarithromycin.

Không nên dùng đồng thời vardenafil với bưởi hoặc nước ép bưởi vì làm tăng nồng độ của vardenafil trong huyết tương.

#### *Ảnh hưởng đến khoảng QT*

Uống liều đơn 10 mg và 80 mg vardenafil đã được chứng minh là kéo dài khoảng QT trung bình tương ứng là 8 mili giây và 10 mili giây. Và liều đơn 10 mg vardenafil được sử dụng đồng thời với 400 mg gatifloxacin, một hoạt chất có tác dụng kéo dài khoảng QT, cho thấy tác dụng kéo dài khoảng QT tăng thêm là 4 mili giây so với khi chỉ dùng 1 thuốc. Tác động lâm sàng của những thay đổi QT này chưa được biết rõ.

Mối liên hệ lâm sàng của các ảnh hưởng này vẫn chưa được biết rõ và không thể cụ thể hóa trên từng bệnh nhân, vì còn phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ và tính nhạy cảm của từng bệnh nhân. Các thuốc kéo dài khoảng QTc, bao gồm cả vardenafil, nên tránh sử dụng cho những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như hạ kali máu, kéo dài khoảng QT bẩm sinh, sử dụng đồng thời các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidine, procainamide) hoặc Nhóm III (amiodarone, sotalol).

#### *Ảnh hưởng lên thị giác*

Giảm thị lực và các trường hợp bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do viêm động mạch (NAION) đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng vardenafil và các thuốc ức chế PDE5. Các phân tích dữ liệu theo dõi cho thấy tăng nguy cơ mắc bệnh NAION cấp tính ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi phơi nhiễm với các thuốc ức chế PDE5 như vardenafil, tadalafil và sildenafil. Điều này có thể liên quan đến việc các bệnh nhân đã sử dụng với vardenafil trước đó, trong bất kỳ trường hợp nào xảy ra các vấn đề về thị lực thì bệnh nhân nên ngừng dùng thuốc và tham khảo ý kiến bác sĩ.

#### *Ảnh hưởng đến sự chảy máu*

Các nghiên cứu *in vitro* trên tiểu cầu người cho thấy vardenafil không có tác dụng chống kết tập tiểu cầu, nhưng ở nồng độ cao, vardenafil có ảnh hưởng tới khả năng chống kết tập tiểu cầu của natri nitroprusside. Ở người, vardenafil không ảnh hưởng đến thời gian chảy máu khi dùng đơn liều hoặc khi kết hợp với acid acetylsalicylic. Chưa có thông tin an toàn về việc sử dụng vardenafil cho bệnh nhân bị rối loạn đông máu hoặc loét dạ dày tiến triển. Do đó, chỉ nên sử dụng vardenafil cho những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích-nguy cơ.

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

Không dùng Tadalafil 10 ODT cho phụ nữ. Chưa có các nghiên cứu về vardenafil trên phụ nữ có thai. Chưa có các dữ liệu ảnh hưởng trên khả năng sinh sản.

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

Chưa có các nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Vì chóng mặt và rối loạn thị lực đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng với vardenafil, bệnh nhân nên biết để thận trọng khi dùng vardenafil trước khi lái xe hay vận hành máy móc.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

### Tương tác thuốc

#### Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với vardenafil

##### Nghiên cứu *in vitro*

Vardenafil được chuyển hóa chủ yếu bởi các enzym tại gan thông qua cytochrome P450 (CYP) dạng 3A4, cùng với các đồng phân CYP3A5 và CYP2C. Do đó, các thuốc ức chế những enzym này có thể làm giảm độ thanh thải của vardenafil.

##### Nghiên cứu *in vivo*

Indinavir (800 mg, dùng 3 lần/ngày), là một thuốc ức chế HIV protease và ức chế mạnh CYP3A4, khi dùng đồng thời với vardenafil 10 mg (viên nén bao phim), làm tăng AUC của vardenafil 16 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 7 lần. Sau khi dùng thuốc 24 giờ, nồng độ của vardenafil trong huyết tương xấp xỉ khoảng 4% so với nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ).

Ritonavir (600 mg, dùng 2 lần/ngày), làm tăng  $C_{max}$  của vardenafil 13 lần và làm tăng AUC<sub>0-24</sub> của vardenafil 49 lần khi sử dụng đồng thời với vardenafil 5 mg. Tương tác này là kết quả của việc ngăn chặn chuyển hóa ở gan của vardenafil bởi ritonavir, một chất ức chế CYP3A4 mạnh, đồng thời ức chế CYP2C9. Ritonavir kéo dài đáng kể thời gian bán thải của vardenafil đến 25,7 giờ.

Ketoconazole (200 mg), một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng AUC của vardenafil 10 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 4 lần khi sử dụng đồng thời với vardenafil 5 mg.

Mặc dù các nghiên cứu về tương tác đặc hiệu chưa được thực hiện, việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 khác (như itraconazole) có thể tạo ra nồng độ vardenafil trong huyết tương tương đương với nồng độ của ketoconazole. Tránh sử dụng đồng thời vardenafil với các chất ức chế mạnh CYP3A4 như itraconazole và ketoconazole (dùng đường uống). Ở nam giới trên 75 tuổi, chống chỉ định sử dụng đồng thời vardenafil với itraconazole hoặc ketoconazole.

Erythromycin (500 mg, dùng 3 lần/ngày), một thuốc ức chế CYP3A4, làm tăng AUC của vardenafil 4 lần và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 3 lần khi sử dụng đồng thời với vardenafil 5 mg. Mặc dù các nghiên cứu về tương tác đặc hiệu chưa được thực hiện, việc sử dụng đồng thời clarithromycin có thể cho kết quả tương tự đối với AUC và  $C_{max}$  của vardenafil. Khi được sử dụng kết hợp với chất ức chế CYP3A4 trung bình như erythromycin hoặc clarithromycin, cần điều chỉnh liều vardenafil.

Cimetidine 400 mg, dùng 2 lần/ngày, là một thuốc ức chế cytochrome P450 không đặc hiệu, không có tác dụng trên AUC và  $C_{max}$  của vardenafil khi sử dụng đồng thời với vardenafil (20 mg) trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Nước ép bưởi là một chất ức chế CYP 3A4 yếu chuyển hóa ở thành ruột, 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 H<sub>2</sub> ranitidine (150 mg, dùng 2 lần/ngày), digoxin, warfarin, glibenclamide, rượu (nồng độ cồn trong máu tối đa trung bình là 73 mg/dL) hoặc liều đơn các thuốc kháng acid (magnesi hydroxyd/nhôm hydroxyd).



Mặc dù các nghiên cứu về tương tác đặc hiệu chưa được thực hiện đối với tất cả các thuốc, nhưng phân tích dược động học cho thấy dược động học của vardenafil khi dùng đồng thời với các thuốc sau không ảnh hưởng đến dược động học của vardenafil: acid acetylsalicylic, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế CYP3A4 yếu, thuốc lợi tiểu và các thuốc điều trị đái tháo đường (sulfonylurea và metformin).

#### Ảnh hưởng của vardenafil đối với các thuốc khác

Chưa có dữ liệu về sự tương tác giữa vardenafil và các thuốc ức chế phosphodiesterase không đặc hiệu như theophylline hoặc dipyridamole.

#### Nghiên cứu *in vivo*

Trong một nghiên cứu trên 18 người nam giới tình nguyện khỏe mạnh, chưa ghi nhận khả năng làm hạ huyết áp của viên ngậm dưới lưỡi nitroglycerin 0,4 mg khi sử dụng với vardenafil 10 mg ở những thời điểm khác nhau (1 giờ đến 24 giờ) trước khi sử dụng nitroglycerin. Viên nén bao phim vardenafil 20 mg làm tăng tác dụng hạ huyết áp của viên ngậm dưới lưỡi nitroglycerin 0,4 mg sau khi dùng vardenafil 1 và 4 giờ trên các đối tượng nam giới trung niên mạnh khỏe. Không ghi nhận tác dụng này khi dùng vardenafil viên nén bao phim 20 mg 24 giờ trước khi sử dụng nitroglycerin. Tuy nhiên, chưa có thông tin về tác dụng làm hạ huyết áp của vardenafil khi sử dụng kết hợp với nitrat hữu cơ ở bệnh nhân và vì vậy chống chỉ định sử dụng kết hợp.

Nicorandil là một thuốc kích hoạt mở kênh kali và nitrate. Do thành phần có chứa nitrate dẫn đến tương tác nghiêm trọng với vardenafil.

Thuốc chẹn alpha đơn trị liệu có thể làm hạ huyết áp, đặc biệt là hạ huyết áp tư thế và ngất, các nghiên cứu tương tác đã cho thấy sự tương tác thuốc với vardenafil.

Trong hai nghiên cứu tương tác trên những người tình nguyện khỏe mạnh có huyết áp bình thường sau khi sử dụng liều cao thuốc chẹn alpha tamsulosin hoặc terazosin, hạ huyết áp (trong một số trường hợp có triệu chứng) đã được báo cáo ở một số lượng bệnh nhân đáng kể sau khi dùng đồng thời với vardenafil. Trong số các bệnh nhân được điều trị bằng terazosin, hạ huyết áp được quan sát thấy xảy ra thường xuyên hơn khi dùng đồng thời vardenafil và terazosin hơn là khi dùng thuốc cách nhau 6 giờ.

Dựa trên kết quả nghiên cứu về tương tác thuốc khi sử dụng vardenafil trên các bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (BPH) đang điều trị ổn định với các thuốc chẹn alpha bao gồm alfuzosin, tamsulosin hoặc terazosin.

- Khi vardenafil (viên nén bao phim) được dùng với liều 5 mg, 10 mg hoặc 20 mg trên nền điều trị ổn định với tamsulosin, không gây triệu chứng hạ huyết áp, mặc dù 3/21 bệnh nhân được điều trị bằng tamsulosin có biểu hiện hạ huyết áp tâm thu thoáng qua dưới 85 mmHg.
- Khi vardenafil (viên nén bao phim) liều 5 mg được dùng đồng thời với terazosin 5 mg hoặc 10 mg, một trong số 21 bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế có triệu chứng. Hạ huyết áp không xảy ra khi dùng vardenafil 5 mg và terazosin cách nhau 6 giờ.
- Khi dùng vardenafil (viên nén bao phim) với liều 5 mg hoặc 10 mg trên nền điều trị ổn định với alfuzosin, so với giả dược, không có triệu chứng hạ huyết áp.

Chỉ nên khởi đầu điều trị kết hợp vardenafil với thuốc chẹn alpha khi bệnh nhân đã điều trị ổn định. Các bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn alpha nên khởi đầu vardenafil với mức liều thấp nhất 5 mg. Tadalafil 10 ODT có thể sử dụng tại bất kỳ thời điểm nào khi sử dụng với alfuzosin hoặc

tamsulosin. Với các thuốc chẹn alpha khác cần cân nhắc tới khoảng cách liều giữa các thuốc khi điều trị kết hợp với vardenafil.

Các bệnh nhân đang điều trị với thuốc chẹn alpha không nên sử dụng viên nén phân tán trong miệng Tadalafil 10 ODT để bắt đầu điều trị.

Không thấy có tương tác đáng kể nào khi dùng đồng thời warfarin (25 mg) (được chuyển hóa bởi CYP2C9) hoặc digoxin (0,375 mg) với vardenafil (viên nén bao phim 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 chuyên biệt, khi sử dụng đồng thời vardenafil (20 mg) với nifedipine giải phóng chậm (30 mg hoặc 60 mg) ở bệnh nhân tăng huyết áp, huyết áp tâm thu khi nằm ngửa giảm thêm 6 mmHg và huyết áp tâm trương khi nằm ngửa giảm 5 mmHg kèm theo nhịp tim tăng 4 lần/phút.

Khi dùng vardenafil (viên nén bao phim 20 mg) và rượu (nồng độ cồn trong máu tối đa là 73 mg/dL) với nhau, vardenafil không làm tăng tác dụng của rượu đối với huyết áp, nhịp tim và dược động học của vardenafil không bị thay đổi.

Vardenafil 10 mg không ảnh hưởng đến thời gian chảy máu khi sử dụng liều đơn hay kết hợp với acid acetylsalicylic liều thấp (2 x 81 mg).

#### Riociguat

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân khi kết hợp thuốc ức chế PDE5 với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã được chứng minh là làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng về hiệu quả lâm sàng khi kết hợp thuốc trên các đối tượng nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các 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.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

### Tóm tắt về an toàn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo với viên nén bao phim vardenafil hoặc viên nén phân tán trong miệng 10 mg trong các thử nghiệm lâm sàng thường thoáng qua và có tính chất nhẹ đến trung bình. Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo phổ biến nhất xảy ra trên 10% bệnh nhân là đau đầu.

### Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các phản ứng bất lợi được liệt kê theo quy ước tần suất: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) và không biết (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Với mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được xếp theo mức độ nặng giảm dần.

Hệ thống cơ quan	Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ )	Thường gặp ( $\geq 1/100$ đến $< 1/10$ )	Ít gặp ( $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$ )	Hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$ )	Không biết (Không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có)
------------------	--------------------------------	------------------------------------------	-----------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------------

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng				Viêm kết mạc	
Rối loạn hệ miễn dịch			Phù dị ứng và phù mạch	Phản ứng dị ứng	
Rối loạn tâm thần			Rối loạn giấc ngủ	Lo âu	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ Dị cảm và loạn cảm giác	Ngất Chứng hay quên Co giật Thiếu máu não thoáng qua	Xuất huyết não
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác Xung huyết nhãn cầu Nhìn màu sắc không rõ Đau mắt và khó chịu ở mắt Sợ ánh sáng	Tăng nhãn áp Tăng chảy nước mắt	Bệnh lý thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do viêm động mạch (NAION) Khiếm khuyết thị giác
Rối loạn tai và mê đạo			Ù tai Chóng mặt		Điếc đột ngột
Rối loạn tim			Hồi hộp Nhịp tim nhanh	Nhồi máu cơ tim Loạn nhịp thất Đau thắt ngực	Đột tử
Rối loạn mạch máu		Giãn mạch		Hạ huyết áp Tăng huyết áp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Nghẹt mũi	Khó thở Xung huyết xoang	Chảy máu cam	
Rối loạn tiêu hóa		Khó tiêu	Trào ngược dạ dày, thực quản Viêm dạ dày Đau dạ dày, ruột và bụng Tiêu chảy Nôn Buồn nôn		



			Khô miệng		
Rối loạn gan mật			Tăng transaminase	Tăng gamma-glutamyl transferase	
Rối loạn da và mô dưới da			Nổi mẩn Ban đỏ	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết			Đau lưng Tăng creatine phosphokinase Đau cơ Tăng trương lực cơ và chuột rút		
Rối loạn chức năng thận và bài tiết					Tiểu ra máu
Rối loạn hệ sinh sản và vú			Tăng cương dương	Cương đau dương vật kéo dài	Xuất huyết dương vật Xuất tinh ra máu
Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc			Cảm giác mệt mỏi	Đau ngực	

**Mô tả các tác dụng không mong muốn**

Xuất huyết dương vật, xuất tinh ra máu và tiểu ra máu đã được báo cáo trên thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường khi sử dụng các thuốc ức chế PDE5, bao gồm vardenafil. Với liều 20 mg viên nén bao phim vardenafil, bệnh nhân cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi) có tần suất đau đầu (16,2% so với 11,8%) và chóng mặt (3,7% so với 0,7%) cao hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi ( $< 65$  tuổi). Nhìn chung, tỉ lệ tác dụng không mong muốn (đặc biệt là “chóng mặt”) đã được chứng minh là cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp.

**THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.**

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Trên những nghiên cứu ở người tình nguyện, liều đơn tăng lên đến 80 mg vardenafil (viên nén bao phim) một ngày đều được dung nạp mà không gây tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Khi dùng vardenafil liều cao và thường xuyên hơn so với liều đề nghị (40 mg viên nén bao phim, dùng 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.



Trong trường hợp quá liều, nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ chuẩn. Lọc thận sẽ không làm tăng tốc độ thanh thải vardenafil vì thuốc liên kết cao với protein huyết tương và không thải trừ đáng kể qua nước tiểu.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Mã ATC:** G04BE09

**Nhóm dược lý:** Thuốc đường tiết niệu, thuốc điều trị rối loạn cương dương.

Vardenafil đường uống để cải thiện chức năng cương dương ở nam giới bị rối loạn cương dương. Khi có kích thích tình dục, vardenafil phục hồi chức năng cương dương bị suy giảm bằng cách tăng lưu lượng máu đến dương vật.

Cương dương 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 kích thích tình dục, từ những tận cùng thần kinh tại thể hang sẽ phóng thích nitric oxid, làm hoạt hóa enzym guanylate cylase dẫn đến tăng nồng độ guanosine monophosphate vòng (cGMP) tại thể hang. Điều này kích hoạt sự giãn cơ trơn, cho phép tăng lưu lượng máu vào dương vật. Nồng độ cGMP một mặt được điều hoà theo tỉ lệ tổng hợp qua guanylate cylase, mặt khác theo tỷ lệ thoái biến qua cGMP hydrolysing phosphodiesterases (PDEs).

Vardenafil là một chất ức chế mạnh và chọn lọc đặc hiệu của cGMP phosphodiesterase type 5 (PDE5), PDE nổi bật nhất trong thể hang của con người. Vardenafil có khả năng tăng cường tác dụng của nitric oxid nội sinh trong thể hang bằng cách ức chế PDE5. Khi nitric oxid được giải phóng để đáp ứng với kích thích tình dục, sự ức chế PDE5 của vardenafil dẫn đến tăng nồng độ cGMP trong thể hang.

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng vardenafil có tác dụng mạnh hơn trên PDE5 so với các phosphodiesterase khác (>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).

Trong nghiên cứu RigiScan có đối chứng với giả dược để đo mức độ cương cứng, vardenafil 20 mg gây ra mức cương dương đủ cho sự giao hợp ( $\geq 60\%$  cương cứng với Rigiscan) ở một số người nam xảy ra sớm trong 15 phút sau khi dùng thuốc. Phản ứng chung trên những bệnh nhân 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.

Trong phần lớn các trường hợp, vardenafil gây giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua, không chuyển thành tác dụng lâm sàng khi so sánh với giả dược. Mức giảm tối đa trung bình của huyết áp tâm thu khi nằm ngửa sau khi dùng vardenafil 20 mg và 40 mg lần lượt 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 lẽ là do tăng nồng độ cGMP trong tế bào cơ trơn mạch máu. Liều uống đơn và đa liều vardenafil lên đến 40 mg không tạo ra những thay đổi liên quan về mặt lâm sàng trên điện tâm đồ của tình nguyện viên nam bình thường.

Một thử nghiệm chéo mù đôi ngẫu nhiên ở 59 nam giới khỏe mạnh, đã so sánh tác dụng trên khoảng QT khi dùng liều đơn 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. Ảnh hưởng đến 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 mili giây (nghĩa là chứng minh thiếu tác dụng) của một liều uống

varденаfil 80 mg trên khoảng QTc so với giả dược, được đo bằng sự thay đổi trong công thức hiệu chỉnh của Fridericia ( $QTcF=QT/RR1/3$ ) từ đường nền tại thời điểm 1 giờ sau khi dùng thuốc. Các kết quả của vardenafil cho thấy sự gia tăng QTc (Fridericia) là 8 mili giây (90% CI: 6-9) và 10 mili giây (90% CI: 8-11) ở liều 10 và 80 mg so với giả dược và tăng QTci của 4 mili giây (90% CI: 3-6) và 6 mili giây (90% CI: 4-7) ở liều 10 và 80 mg so với giả dược, sau một giờ dùng thuốc. Tại thời điểm  $t_{max}$ , chỉ có thay đổi trung bình về QTcF của vardenafil 80 mg nằm ngoài giới hạn đã thiết lập nghiên cứu (trung bình 10 mili giây, 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 trên 44 tình nguyện viên khỏe mạnh sau khi thuốc lưu hành thị trường, liều đơn 10 mg vardenafil hoặc 50 mg sildenafil được sử dụng đồng thời với 400 mg gatifloxacin, một loại thuốc có tác dụng tương đương trên QT. Cả vardenafil và sildenafil đều cho thấy sự kéo dài QTc của Fridericia là 4 mili giây (vardenafil) và 5 mili giây (sildenafil) khi so sánh với riêng từng loại thuốc. Tác động lâm sàng của những thay đổi QT này chưa được biết rõ.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các nghiên cứu tương đương sinh học cho thấy rằng viên nén phân tán trong miệng vardenafil 10 mg không tương đương với viên nén bao phim 10 mg. Vì vậy, không nên sử dụng dạng bào chế viên nén phân tán trong miệng như một thuốc tương đương với viên bao phim vardenafil 10 mg.

### Hấp thu

Vardenafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống viên nén phân tán trong miệng 10 mg và không uống với nước. Thời gian trung bình để đạt  $C_{max}$  dao động trong khoảng từ 45 đến 90 phút và tương tự hoặc chậm hơn một chút (từ 8 đến 45 phút) so với viên nén bao phim. AUC trung bình của vardenafil dạng viên nén phân tán trong miệng 10 mg tăng từ 21 đến 29% (bệnh nhân trung niên và cao tuổi trong khoa cấp cứu) hoặc 44% (đối tượng trẻ khỏe mạnh) so với viên nén bao phim do sự hấp thu tại chỗ một lượng nhỏ thuốc qua đường uống trong khoang miệng. Không có sự khác biệt về  $C_{max}$  trung bình giữa viên nén phân tán trong miệng và viên nén bao phim.

Ở những bệnh nhân dùng viên nén phân tán trong miệng vardenafil 10 mg với bữa ăn nhiều chất béo, không quan sát thấy ảnh hưởng nào đến AUC và  $t_{max}$  của vardenafil, trong khi  $C_{max}$  của vardenafil giảm 35% khi no. Dựa trên những kết quả này, có thể dùng viên nén phân tán trong miệng vardenafil 10 mg cùng hoặc không cùng thức ăn.

Trường hợp uống viên nén phân tán trong miệng vardenafil 10 mg với nước, AUC giảm 29%,  $C_{max}$  không thay đổi và  $t_{max}$  trung bình bị rút ngắn 60 phút so với khi uống mà không uống nước. Không uống viên nén phân tán trong miệng vardenafil 10 mg cùng với nước.

### Phân bố

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

Vardenafil và chất chuyển hoá chính của nó (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 khi uống thuốc 90 phút, không quá 0,00012 % liều dùng của thuốc xuất hiện trong tinh dịch.

### Chuyển hóa

Vardenafil ở dạng viên nén bao phim được chuyển hóa chủ yếu ở gan qua cytochrom P450 (CYP) dạng 3A4 với các đồng phân CYP3A5 và CYP2C.

Ở người, chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn (M1) là kết quả của quá trình khử ethyl của vardenafil và sau đó được chuyển hóa tiếp với thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 4 giờ. Trong hệ tuần hoàn, M1 ở dạng kết hợp với glucuronide. Chất chuyển hóa M1 có đặc tính chọn lọc đối với phosphodiesterase tương tự như vardenafil và hiệu lực *in vitro* đối với phosphodiesterase type 5 xấp xỉ 28% so với vardenafil, dẫn đến hiệu quả khoảng 7%.

Thời gian bán thải pha cuối trung bình của vardenafil ở những bệnh nhân dùng viên nén phân tán trong miệng vardenafil nằm trong khoảng 4-6 giờ. Thời gian bán thải của chất chuyển hóa M1 là từ 3-5 giờ, tương tự như thuốc chưa chuyển hóa.

### Thải trừ

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

Sau khi uống, vardenafil thải trừ chủ yếu qua phân (khoảng 91-95% liều uống) và một phần nhỏ qua nước tiểu (khoảng 2-6% liều uống).

### Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

#### *Người cao tuổi*

Độ thanh thải qua gan của vardenafil ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh ( $\geq 65$  tuổi) giảm so với những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trung bình nam giới cao tuổi dùng viên nén bao phim vardenafil có AUC cao hơn 52% và  $C_{max}$  cao hơn 34% so với nam giới trẻ tuổi.

AUC và  $C_{max}$  của vardenafil ở người cao tuổi ( $\geq 65$  tuổi) sử dụng viên nén phân tán trong miệng tăng lên lần lượt từ 31 đến 39% và 16 đến 21% khi so với các bệnh nhân  $\leq 45$  tuổi.

Không thấy có tích lũy vardenafil trong huyết tương của các bệnh nhân  $\leq 45$  tuổi hoặc  $\geq 65$  tuổi sau khi dùng ngày một lần viên Tadalafil 10 ODT trên mười ngày.

#### *Bệnh nhân suy thận*

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

Chưa có nghiên cứu dược động học của vardenafil 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 lần lượt 17% và 22% so với người khỏe mạnh. Bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh B), AUC và  $C_{max}$  của vardenafil tăng lần lượt là 160% và 133% so với người khỏe mạnh.

Chưa có nghiên cứu dược động học của vardenafil trên nhóm bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).



**QUI CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 túi nhôm x 1 vỉ x 1 viên (vì nhôm – PVC)

Hộp 1 túi nhôm x 1 vỉ x 2 viên (vì nhôm – PVC)

Hộp 1 túi nhôm x 2 vỉ x 2 viên (vì nhôm – PVC)

Hộp 1 vỉ x 10 viên (vì nhôm – nhôm)

Hộp 1 vỉ x 04 viên (vì nhôm – nhôm)

**BẢO QUẢN:** Nhiệt độ dưới 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS

**CƠ SỞ SẢN XUẤT: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV**

**Địa chỉ:** Khu A, số 18, đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam



A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive letter 'G'.