

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

DRAFT 2012-07-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

Lần đầu: 17/12/2015

PMR 81098816 (08/02/MU-0201201948)

Pantone: 158, Schwarz, 261,

TAUZN 16879

Bayer (South East Asia) Pte Ltd  
63 Chulia Street  
OCBC Centre East, 14<sup>th</sup> Floor  
Singapore 049514

16597



DRAFT 2012-07-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

Bayer (South East Asia) Pte Ltd  
63 Chulia Street  
OCBC Centre East, 14<sup>th</sup> Floor  
Singapore 049514

~~012-07-23~~ COLOUR PRESENTATION IS NOT

PMR 81099251 (O8/02/MU-0201201948)  
Pantone: Schwarz



~~012-07-23~~ COLOUR PRESENTATION IS NOT

*Handwritten signature*

APPROVED

PMR 80083009 (66/01) Pantone Schwarz  
PHZNR 16702 (255 mm = 98,266%)

Charge  
Batch

80083009 80083009 80083009 80083009 80083009 80083009 80083009 80083009 80083009 80083009



LEVITRA® 10mg LEVITRA® 10mg LEVITRA® 10mg LEVITRA® 10mg LEVITRA® 10mg



Bayer (South East Asia) Pte Ltd  
63 Chulia Street  
OCBC Centre East, 14<sup>th</sup> Floor  
Singapore 049514

R<sub>x</sub> Thuốc bán theo đơn



## Levitra<sup>®</sup> ODT 10mg

Viên nén tan trong miệng (Orodispersible tablets - ODT)

Bayer Pharma AG

### Thành phần

#### Hoạt chất:

**Viên nén Levitra 10 mg tan trong miệng:** mỗi viên nén tan trong miệng chứa 10 mg vardenafil (11,852 mg vardenafil monohydrochlorid trihydrat).

#### Tá dược:

Aspartam, hương liệu bạc hà (flavor peppermint), magie stearat, crospovidon, mannitol, silica colloidal hydrat, sorbitol, Pharmaburst<sup>®</sup>

### Mô tả sản phẩm

Viên nén Levitra 10 mg tan trong miệng: viên nén trắng, tròn, hai mặt lõm không có dấu hiệu trên viên.

### Chỉ định

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

### Liều lượng và cách dùng

#### Cách dùng:

*Viên nén Levitra tan trong miệng:*

Levitra 10mg viên nén tan trong miệng (ODT) không tương đương sinh học với Levitra 10mg viên nén bao phim (FCT)

Nên đặt Levitra ODT 10 mg trên lưỡi cho đến khi hòa tan. Không dùng với nước để uống thuốc.

Nên sử dụng ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ.

Có thể sử dụng Levitra ODT 10 mg sau khi ăn hoặc khi đói.

#### Liều lượng:

Sử dụng ở nam giới trưởng thành.

Liều ban đầu khuyến cáo là một viên Levitra ODT 10mg khi cần, khoảng 25-60 phút trước khi sinh hoạt tình dục.

Liều tối đa hàng ngày khuyến cáo là một viên Levitra ODT 10 mg.

Số lần dùng tối đa hàng ngày khuyến cáo là một lần trong ngày



Trong những nghiên cứu lâm sàng, Levitra đã được chứng minh là vẫn có hiệu quả khi dùng thuốc đến 4-5 giờ trước khi sinh hoạt tình dục.

Cần có kích thích tình dục để có đáp ứng tự nhiên đối với điều trị (xem phần “*Các đặc tính dược động học*”).

**Thông tin thêm trên những đối tượng bệnh nhân đặc biệt:**

***Người già***

Liều khởi đầu là 5mg, có thể tăng liều lên 10mg, 20mg khi cần thiết theo chỉ định của bác sĩ.

***Trẻ em và thanh thiếu niên:***

Không chỉ định sử dụng Levitra ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

***Giới tính:***

Không áp dụng

***Bệnh nhân có tổn thương gan:***

Levitra ODT 10 mg không được chỉ định là liều khởi đầu trên bệnh nhân có suy gan nhẹ (Child-Pugh A)

Bệnh nhân bị suy gan nhẹ nên bắt đầu điều trị với Levitra FCT 5 mg. Dựa trên tính dung nạp và hiệu quả, liều lượng có thể tăng đến Levitra FCT 10mg và 20mg, hoặc Levitra ODT 10mg. Liều tối đa được khuyến cáo trên bệnh nhân suy gan vừa phải (Child-Pugh B) là Levitra FCT 10mg.

Các bệnh nhân suy gan mức độ trung bình hoặc nặng, Child Pugh B hoặc Child Pugh C, không nên sử dụng Levitra ODT 10mg.

***Bệnh nhân có tổn thương thận:***

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

Trên bệnh nhân suy thận nặng ( $CrCl < 30ml/phút$ ) nên xem xét liều khởi đầu của Levitra FCT 5mg. Dựa trên tính dung nạp và hiệu quả, có thể tăng đến liều Levitra FCT 10mg và 20mg, hoặc Levitra ODT 10mg. Levitra ODT không được dùng trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

Chưa nghiên cứu dược động học của vardenafil ở bệnh nhân cần thẩm tách máu

***Hút thuốc***

Không áp dụng

***Nitrates:***

Dùng đồng thời với nitrates ở bất kỳ dạng nào đều bị chống chỉ định (xem phần “*Chống Chỉ Định*”).

***Bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP 3A4 vừa phải hay mạnh***

Chống chỉ định dùng Levitra ODT 10mg trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc vừa phải (xem phần “*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

***Dùng kèm với thuốc chẹn alpha***

Theo tính chất giãn mạch của thuốc chẹn alpha và vardenafil, sử dụng viên Levitra 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 với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”). Trên những bệnh nhân đã điều trị ổn định với các thuốc chẹn alpha, việc điều trị nên bắt đầu với liều khởi đầu thấp nhất được khuyến cáo khi dùng Levitra FCT. Các bệnh nhân được điều trị các thuốc chẹn alpha không nên sử dụng Levitra ODT 10mg là liều khởi đầu.

Có thể sử dụng Levitra 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 Levitra. (xem phần “*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

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.

### Chống chỉ định

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với bất cứ thành phần nào của thuốc (hoạt chất chính hay tá dược).

Chống chỉ định sử dụng Levitra ở những bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với nitrates hay những chất sinh nitric oxide (xem phần “*Tương tác với những thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

Levitra chống chỉ định trên bệnh nhân bị mất thị giác ở một mắt vì bệnh dây thần kinh thị giác phần trước không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ (NAION), bất kể giai đoạn này có liên kết với phơi nhiễm với các thuốc ức chế phosphodiesterase 5 (PDE5) trước đây hay không (xem phần 4.4).

Nói chung các thuốc điều trị rối loạn chức năng cương không được dùng trên người nam mà hoạt động tình dục là không thích hợp (v.d. những bệnh nhân bị rối loạn tim mạch nghiêm trọng như cơn đau thắt ngực không ổn định hay suy tim [Xếp loại Hội Tim New York Heart là III hoặc IV]).

Độ an toàn của vardenafil chưa được nghiên cứu trên những phân nhóm bệnh nhân sau đây, vì vậy sử dụng thuốc bị chống chỉ định cho tới khi có thêm thông tin:

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

Chống chỉ định dùng Levitra ODT 10mg trên các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế mạnh hoặc trung bình CYP3A4 như ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, erythromycin và clarithromycin (xem phần “*Tương tác với những thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

### Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng

Trước khi khởi đầu bất kỳ điều trị rối loạn cương dương, thầy thuốc phải xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì hoạt động tình dục có liên quan đến một mức độ nguy cơ tim mạch. Vardenafil có tính giãn mạch có thể làm giảm huyết áp nhẹ và thoáng qua. Những bệnh nhân có tắc nghẽn dòng máu đi ra của 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.

Ở những bệnh nhân nam được khuyến cáo không nên hoạt động tình dục do tình trạng bệnh nền về tim mạch của họ nhìn chung không nên dùng các thuốc điều trị rối loạn cương dương.

Nói chung các thuốc để điều trị rối loạn chức năng cương dương thận trọng trên bệnh nhân có biến dạng về giải phẫu của dương vật như gấp góc, xơ hóa thể hang hay bệnh Peyronie hoặc trên bệnh nhân có những bệnh có thể dẫn đến chứng cương đau dương vật như thiếu máu tế bào hình liềm, u đa tủy hay bệnh bạch cầu.

Độ an toàn và hiệu quả của sự kết hợp giữa Levitra với các điều trị rối loạn chức năng chưa được nghiên cứu. Vì vậy không khuyến cáo dùng phối hợp.

Độ an toàn của Levitra chưa được nghiên cứu trên những phân nhóm bệnh nhân sau đây và vì vậy không khuyến cáo dùng: suy thận nặng, bệnh thận giai đoạn cuối cần thẩm tách máu, hạ huyết áp lúc nghỉ huyết áp tâm thu < 90 mm Hg, bệnh sử đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây trong vòng 6 tháng qua, đau thắt ngực không ổn định, và các bệnh vớng mạc thoái hóa do di truyền như viêm vớng mạc sắc tố.

Độ an toàn của Levitra ODT 10mg chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân có suy thận vừa hay nặng, Child Pugh B hay Child Pugh C, vì vậy không khuyến cáo dùng Levitra 10 mg viên tan trong miệng trên những bệnh nhân này.

#### *Ảnh hưởng lên khoảng QT*

Trong một nghiên cứu về tác dụng của Levitra 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 (xem phần “Các đặc tính dược lực học”). Một nghiên cứu sau khi marketing đánh giá tác dụng khi dùng kết hợp vardenafil với thuốc khác gây kéo dài khoảng QT có thể so sánh được (400 mg gatifloxacin) cho thấy tác dụng tăng thêm lên QT so với khi chỉ dùng đơn độc một thuốc (xem “Các đặc tính dược lực học”). Nên lưu ý kết quả này trong những quyết định lâm sàng khi kê toa Levitra 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 quinidine, procainamide hay nhóm III như amiodarone, sotalol, các thuốc chống loạn nhịp hay những bệnh nhân có kéo dài khoảng QT bẩm sinh nên tránh sử dụng Levitra.

#### *Ảnh hưởng lên thị giác*

Đã báo cáo thấy trường hợp giảm thị lực thoáng qua, 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 Levitra. Nếu đột nhiên giảm thị lực, bệnh nhân nên ngừng sử dụng Levitra và tham khảo ý kiến bác sĩ ngay (xem mục “Tác dụng ngoại ý”).

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

Sử dụng đồng thời Levitra ODT với các thuốc chẹn alpha có thể làm hạ huyết áp có triệu chứng ở một số bệnh nhân (Xem phần “*Tác dụng không mong muốn*”). Các bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn alpha không nên sử dụng viên nén Levitra 10mg tan trong miệng để bắt đầu điều trị. 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 với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”). Trên những bệnh nhân đã điều trị ổn định với các thuốc chẹn alpha, việc điều trị nên bắt đầu với liều khởi đầu thấp nhất được khuyến cáo khi dùng viên nén bao phim Levitra. Bệnh nhân điều trị với thuốc chẹn alpha không được dùng Levitra ODT 10 mg làm liều khởi đầu.

Có thể sử dụng Levitra vào bất kỳ thời điểm nào với alfuzosin hoặc tamsulosin. Với các thuốc chẹn alpha khác cần có khoảng cách thời gian giữa hai thuốc khi điều trị đồng thời với Levitra. (xem phần “*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

Với những bệnh nhân đang sử dụng Levitra 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.

#### *Ảnh hưởng lên sự chảy máu*

Vardenafil chưa được sử dụng trên các bệnh nhân bị rối loạn đông máu hoặc bị loét dạ dày tá tràng hoạt động. Do vậy, chỉ nên dùng vardenafil cho các bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận lợi ích- nguy cơ.

Trên người, Levitra không có ảnh hưởng trên thời gian chảy máu khi dùng đơn độc hoặc phối hợp với acid acetylsalicylic.

Sử dụng phối hợp heparin và vardenafil không có ảnh hưởng trên thời gian máu chảy ở chuột, nhưng tương tác này chưa được nghiên cứu trên người.

#### *Aspartam*

Levitra ODT 10mg có chứa 1,8 mg aspartam, một nguồn cung cấp phenylalanin, có thể gây hại cho các bệnh nhân bị phenylketon niệu.

#### *Sorbitol*

Levitra ODT 10mg có chứa 7,96 mg sorbitol. Các bệnh nhân bị các rối loạn không dung nạp fructose do di truyền hiếm gặp thì không nên sử dụng Levitra ODT 10mg.

### **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

#### **Nitrates, chất sinh Nitric Oxide**

Không ghi nhận khả năng làm hạ huyết áp của 0,4 mg nitroglycerin ngậm dưới lưỡi khi sử dụng Levitra 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 đặt dưới lưỡi uống sau khi dùng vardenafil 1 và 4 giờ được tăng cường bởi một liều 20 mg Levitra FCT trên các đối tượng nam giới trung niên mạnh khỏe. Không ghi nhận tác dụng này khi dùng Levitra 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 nitrates ở bệnh nhân và vì thế chống chỉ định sử dụng kết hợp (xem phần *Chống chỉ định*).

Nicorandil là một chất ghép giữa chất làm mở kênh potassium và nitrate. Do thành phần nitrate có khả năng có tương tác nghiêm trọng với vardenafil.

#### **Thuốc ức chế CYP**

Vardenafil được chuyển hóa chủ yếu qua các enzyme tại gan thông qua CYP3A4, với sự góp phần từ các đồng dạng CYP3A5 và CYP2C. Do đó, thuốc ức chế những enzyme này có thể làm giảm thanh thải vardenafil.



Cimetidine 400 mg 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 chung với Levitra viên 20 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Erythromycin, 500 mg 3 lần/ngày, một thuốc ức chế CYP3A4, làm tăng AUC của vardenafil 4 lần (300 %) và tăng  $C_{max}$  của Vardenafil 3 lần (200 %) khi sử dụng chung với Levitra viên 5 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Ketoconazole (200 mg), một thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, làm tăng AUC của vardenafil 10 lần (900 %) và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 4 lần (300 %) khi sử dụng chung với Levitra 5 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Indinavir (800 mg 3lần/ngày), là một thuốc ức chế HIV protease, khi dùng chung với Levitra 10 mg làm tăng AUC của vardenafil 16 lần (1500 %) và tăng  $C_{max}$  của vardenafil 7 lần (600 %). 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 13 lần, và làm tăng  $AUC_{0-24}$  của vardenafil 49 lần khi sử dụng chung với Levitra 5 mg. Ritonavir kéo dài đáng kể thời gian bán hủy của LEVITRA đến 25,7 giờ. Chống chỉ định sử dụng viên nén Levitra tan trong miệng phối hợp erythromycin, ketoconazol, itraconazol, clarithromycin, indinavir hoặc ritonavir.

### **Thuốc chẹn alpha**

Vì thuốc chẹn alpha đơn trị liệu có thể làm giảm huyết áp đáng kể, đặc biệt là hạ huyết áp tư thế và ngất, nhiều nghiên cứu tương tác với Levitra đã được thực hiện.

Hạ huyết áp trong một vài trường hợp có triệu chứng, được ghi nhận ở một số trường hợp đáng kể khi dùng kết hợp với viên Levitra đối với người tình nguyện khỏe mạnh có huyết áp bình thường bắt buộc chuẩn độ trong 14 ngày hoặc ít hơn đối với thuốc chẹn alpha tamsulosin hoặc terazosin liều cao..

Khi viên Levitra 5, 10 hoặc 20 mg được cho trên bối cảnh trị liệu ổn định với tamsulosin, không gây ra giảm huyết áp tối đa trung bình trên lâm sàng. Sử dụng Levitra 5 mg kèm tamsulosin 0,4 mg; 2 trong số 21 bệnh nhân cho thấy huyết áp tâm thu ở tư thế đứng giảm < 85 mmHg. Khi cho thuốc Levitra viên 5 mg 6 giờ sau khi uống tamsulosin, 2 trong số 21 bệnh nhân có huyết áp tâm thu ở tư thế đứng giảm < 85 mmHg.

Trong số những người điều trị với terazosin, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu tư thế đứng < 85 mmHg) thường gặp hơn khi dùng đồng thời vardenafil với terazosin để đạt đồng thời nồng độ tối đa  $C_{max}$  so với khi dùng cách nhau 6 giờ. Do đây là những nghiên cứu được tiến hành với người tình nguyện khỏe mạnh sau chỉnh độ bắt buộc chẹn alpha lên liều cao (những người không ổn định với điều trị chẹn alpha) cho nên những liên quan lâm sàng có thể hạn chế.

3 nghiên cứu về tương tác thuốc cũng được tiến hành với viên Levitra trên bệnh nhân phì đại tiền liệt tuyến (BPH) đang điều trị ổn định với thuốc chẹn alpha bao gồm alfuzosin, tamsulosin hoặc terazosin.

Uống Levitra 5mg hoặc 10 mg 4 giờ sau khi uống alfuzosin. Khoảng liều 4 giờ được chọn gọi y tương tác tối đa có thể có. Không thấy có sự giảm thêm huyết áp trung bình tối đa trên lâm sàng qua khoảng cách hơn 10 giờ sau khi dùng viên Levitra 4 giờ sau khi alfuzosin. Có hai bệnh nhân, một người dùng viên Levitra 5 mg và người kia dùng viên Levitra 10 mg, bị giảm huyết áp tâm thu tư thế so với ban đầu >30 mm Hg. Không có trường hợp huyết áp tâm thu tư thế đứng <85 mm Hg được quan sát thấy trong thời gian nghiên cứu. Có bốn bệnh nhân, một



người dùng placebo, hai người dùng viên Levitra 5 mg và một người dùng viên Levitra 10 mg, báo cáo bị choáng váng. Dựa trên các kết quả này thì không cần có khoảng cách giữa liều dùng alfuzosin và Levitra.

Nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân bị BPH, dùng Levitra 10 mg và 20 mg với tamsulosin 0,4 hoặc 0,8 mg không có trường hợp nào huyết áp tâm thu từ thể đứng giảm  $< 85$  mmHg. Dựa trên những kết quả này, không cần thiết phải có khoảng cách liều giữa tamsulosin và Levitra.

Khi sử dụng Levitra 5 mg kết hợp với terazosin 5 hoặc 10 mg gây hạ huyết áp tư thế triệu chứng ở 1 trong số 21 bệnh nhân. Nếu dùng Levitra 6 giờ sau khi dùng terazosin không có trường hợp nào hạ huyết áp. Những kết quả này nên được dùng để cân nhắc về khoảng cách giữa các liều dùng. Trong cả nghiên cứu này và nghiên cứu trước đó với alfuzosin hoặc terazosin, không có trường hợp nào bị rung nhĩ.

Chỉ nên bắt đầu điều trị kết hợp Levitra khi bệnh nhân đã điều trị ổn định với chẹn alpha, nên khởi đầu với mức liều thấp nhất. Các bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn alpha không nên sử dụng viên nén Levitra 10mg tan trong miệng để bắt đầu điều trị. Levitra có thể sử dụng tại bất kỳ thời điểm nào khi sử dụng với alfuzosin hoặc tamsulosin. Với terazosin và các thuốc chẹn alpha khác cần cân nhắc tới khoảng chia liều giữa các thuốc khi điều trị kết hợp với Levitra (xem mục “Cảnh báo và thận trọng”).

Ở những bệnh nhân đang dùng liều tối ưu Levitra, điều trị với các thuốc chẹn alpha nên bắt đầu với mức liều thấp nhất. Việc tăng liều bậc thang thuốc chẹn alpha có thể có liên quan đến giảm huyết áp thêm nữa ở những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế PDE5 bao gồm cả Levitra.

#### **Những thuốc khác:**

Không thấy có tương tác về dược động học khi viên Levitra 20 mg được dùng trên bệnh nhân đang sử dụng Digoxin 0,375 mg, ở tình trạng ổn định, cách ngày trong 14 ngày. Không có bằng chứng biến đổi dược động học của vardenafil do sử dụng đồng thời với digoxin.

Một liều duy nhất của thuốc kháng acid; magnesium hydroxide/aluminium hydroxide không làm thay đổi AUC hay nồng độ tối đa Cmax của vardenafil.

Sử dụng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể H2 Ranitidine 150 mg 2 lần/ngày không làm thay đổi khả dụng sinh học của viên vardenafil 20 mg.

Viên Levitra 10 mg và 20 mg không ảnh hưởng đến thời gian máu chảy khi sử dụng đơn độc hay kết hợp với acetylsalicylic acid liều thấp (2x viên 81 mg).

Viên Levitra 20 mg không làm cho tác dụng hạ huyết áp của alcohol ở liều 0,5 g/kg cân nặng có khả năng xảy ra. Dược động học của vardenafil không bị ảnh hưởng.

Khảo sát các dữ liệu dược động học trong dân số ở nghiên cứu phase III cho thấy không có tác dụng đáng kể của acetylsalicylic acid, thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta, thuốc ức chế yếu CYP 3A4, thuốc lợi tiểu và những thuốc điều trị đái tháo đường, sulfonylurea và metformin, trên dược động học của vardenafil.

Khi dùng đồng thời viên Levitra 20mg với glibenclamide 3,5 mg, Glyburide, thì sinh khả dụng tương đối của glibenclamide không bị ảnh hưởng. Không có bằng chứng về việc dược động học của vardenafil bị thay đổi khi dùng kèm với glibenclamide.



Không thấy có tương tác về dược lý học như thời gian prothrombin và yếu tố đông máu II, VII và X khi sử dụng đồng thời với warfarin 25 mg với viên Levitra 20 mg. Dược động học của vardenafil không bị ảnh hưởng khi sử dụng chung với warfarin.

Không thấy có tương tác đáng kể về dược lực học hay dược động học khi sử dụng đồng thời viên Levitra 20 mg với nifedipine 30 hay 60 mg. So sánh với giả dược, Levitra làm giảm huyết áp thêm 5,9 mmHg và 5,2 mm Hg đối với huyết áp tâm thu và tâm trương ở tư thế nằm ngửa, theo thứ tự).

#### **Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú**

Levitra không có chỉ định sử dụng ở phụ nữ. Không có các nghiên cứu vardenafil trên phụ nữ có thai. Hiện chưa có dữ liệu trên khả năng sinh sản.

#### **Tác dụng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Do choáng váng 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.

#### **Tác dụng không mong muốn**

##### **Tóm tắt về an toàn của thuốc**

##### **Bảng các 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 Levitra. 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 ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), không thường gặp ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10,000$ ).

Các ADR chỉ được xác định trong giai đoạn giám sát hậu mãi và các ADR không thể ước đoán được tần suất thì được liệt kê trong phần “chưa biết”

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 (MedDRA) | Rất thường gặp | Thường gặp  | Không thường gặp                  | Hiếm                          |
|--------------------------------|----------------|-------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| 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                 |                               |
| Rối loạn hệ thống thần kinh    | Nhức đầu       | Choáng váng | Dị cảm và loạn cảm giác<br>Ngủ gà | Ngất<br>Chứng quên<br>Co giật |

| Loại hệ thống cơ quan (MedDRA)                     | Rất thường gặp | Thường gặp     | Không thường gặp                                                                                                  | Hiếm                                                         |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Rối loạn mắt bao gồm các thăm dò có liên quan      |                |                | 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                                         |
| Rối loạn tai và mê đạo                             |                |                | Ù tai<br>Chóng mặt                                                                                                |                                                              |
| Rối loạn tim bao gồm các thăm dò có liên quan      |                |                | Hồi hộp<br>Nhịp tim nhanh                                                                                         | Đau thắt ngực<br>Nhồi máu cơ tim<br>Cơn nhịp nhanh trên thất |
| Rối loạn mạch máu bao gồm các thăm dò liên quan    |                | Giãn mạch      |                                                                                                                   | Hạ huyết áp                                                  |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất           |                | Xung huyết mũi | Khó thở<br>Xung huyết xoang                                                                                       |                                                              |
| Rối loạn tiêu hóa bao gồm các thăm dò có liên quan |                | Khó tiêu       | Buồn nôn<br>Đau bụng và tiêu hoá<br>Khô miệng<br>Tiêu chảy<br>Bệnh hồi lưu thực quản dạ dày<br>Viêm dạ dày<br>Nôn |                                                              |
| Rối loạn hệ thống gan mật                          |                |                | Tăng transaminases                                                                                                |                                                              |
| Rối loạn da và mô dưới da                          |                |                | Ban đỏ<br>Nổi mẩn                                                                                                 |                                                              |



| Loại hệ thống cơ quan (MedDRA)                                    | Rất thường gặp | Thường gặp | Không thường gặp                                                                  | Hiếm                     |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết bao gồm các thăm dò có liên quan |                |            | Đau lưng<br>Tăng creatine phosphokinase<br>Tăng trương lực cơ và vọp bẻ<br>Đau cơ |                          |
| Rối loạn hệ thống sinh sản và vú                                  |                |            | Tăng cương dương                                                                  | Chứng đau do cương dương |
| Rối loạn chung và các chứng bệnh tại chỗ dùng thuốc               |                |            | 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 liệu 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 khi kết hợp với dùng chất ức chế PDE5 một thời gian, bao gồm cả Levitra. 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 lõm 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 hậu mãi kết hợp với sử dụng thuốc ức chế PDE 5 một thời gian, kể cả Levitra. 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.

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 Levitra. Chưa thể khẳng định chắc chắn liệu những biến cố này có liên quan trực tiếp tới việc dùng Levitra, 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.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

### **Quá liều và cách xử lý**

Trong những nghiên cứu về liều ở người tình nguyện, thử nghiệm vardenafil ở liều tăng dần đến 120 mg/ngày. Ngay cả với liều đơn lên mức 80 mg/ngày hoặc đa liều 40 mg vardenafil/ngày trong 4 tuần, đều được dung nạp mà không gây tác dụng ngoại ý nghiêm trọng.

Khi sử dụng 40 mg vardenafil 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. 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.

### **Đặc điểm dược lý học**

Nhóm dược lý điều trị: thuốc điều trị rối loạn cương dương

ATC code: G04BE09

### **Đặc điểm dược lực học**

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 kích thích tình dục, từ những tận cùng thần kinh tại thể hang sẽ phóng thích nitric oxide (NO), làm hoạt hóa enzyme guanylate cyclase gây 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.

Mức cGMP thực tế một mặt được điều hoà theo tỷ lệ tổng hợp qua guanylate cyclase, mặt khác theo tỷ lệ thoái biến qua cGMP hydrolyzing phosphodiesterases (PDE).

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

Do tác dụng ức chế PDE5, enzyme 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 PDE 5 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 trên chế phẩm enzyme tinh khiết cho thấy vardenafil là chất có khả năng và được lựa chọn để ức chế PDE5, trên người với mức IC<sub>50</sub> là 0.7nM.

Tác dụng ức chế của vardenafil trên 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, 3, 4, 7, 8, 9, và 10. Trên *in vitro*, vardenafil gây tăng lượng cGMP phân lập từ thể hang của người dẫn đến tình trạng giãn cơ.

Trên thỏ còn tỉnh táo, vardenafil gây ra sự cương dương, phụ thuộc vào sự tổng hợp nitric oxide nội sinh và được tăng tiềm lực nhờ các chất sinh nitric oxide.

### **Tác dụng trên sự cương dương**

Trong nghiên cứu sử dụng 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. 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.



## **Đặc điểm dược động học**

### **Hấp thu**

Giá trị trung vị của thời gian đạt  $C_{max}$  ở các bệnh nhân dùng Levitra ODT 10mg trong tình trạng nhịn đói dao động trong khoảng từ 45 đến 90 phút. Sau khi dùng Levitra ODT 10mg cho các bệnh nhân, AUC vardenafil trung bình tăng lên 21 đến 29%, trong khi  $C_{max}$  trung bình thấp hơn từ 8 đến 19% so với Levitra FCT 10 mg. Bữa ăn giàu chất béo không ảnh hưởng đến AUC và  $T_{max}$  của vardenafil trong khi làm giảm trung bình là 35% trên  $C_{max}$  của vardenafil. Dựa trên kết quả này, Levitra ODT 10mg có thể dùng trước hoặc sau khi ăn. Khi Levitra ODT 10mg được dùng với nước, AUC giảm 29% và giá trị trung vị của  $T_{max}$  giảm 60 phút, tuy nhiên  $C_{max}$  không bị ảnh hưởng. Không nên dùng viên nén Levitra 10mg tan trong miệng cùng với nước.

Các nghiên cứu tương đương sinh học cho thấy rằng Levitra ODT 10mg không tương đương với Levitra FCT 10 mg. Do vậy, không nên sử dụng dạng bào chế tan trong miệng như là một chế phẩm tương đương với các dạng bào chế khác của vardenafil.

### **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 hoá**

Vardenafil chuyển hoá chủ yếu qua hệ thống enzyme CYP3A4, với sự tham gia của CYP3A5 và CYP2C9 dạng đồng phân.

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 desethylation tại vòng piperazine của vardenafil sẽ tiếp tục được chuyển hoá.

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

Nồng độ trong huyết tương của chất M1 dạng không kết hợp với glucuronide 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 trên 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%).

## **Dược động học trên một số đối tượng đặc biệt**

### **Người già (trên 65 tuổi)**

AUC và  $C_{max}$  của vardenafil ở người già,  $\geq 65$  tuổi, dùng viên nén Levitra 10 mg tan trong miệng tăng lên lần lượt là 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 Levitra ODT 10mg trên mười ngày.

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 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 Cmax của vardenafil tăng 1,2 lần (AUC tăng 17%, Cmax tăng 22%) so với người khỏe mạnh.

Bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh B), AUC của vardenafil tăng 2,6 lần (160%), Cmax tăng 2,3 lần (130%) so với người khỏe mạnh.

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

#### **Bệnh nhân suy thận**

Dược 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 những chứng 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 Cmax 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 creatinine và AUC, Cmax của vardenafil trong huyết tương.

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

#### **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.

#### **Tính tương kỵ**

Không có

#### **Hạn dùng**

36 tháng trong vỉ Alu/Alu.

#### **Điều kiện bảo quản**

Không quá 30°C

#### **Quy cách đóng gói**

Hộp 1 vỉ x 2 viên

#### **Hướng dẫn sử dụng/tiêu hủy**

Không có

***Đề xa tầm tay trẻ em***

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

*Handwritten signature*



*Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ*

Sản xuất bởi: **Bayer Pharma AG**, D-51368 Leverkusen, Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm: 08/02/2011

Levitra/CCDS15/080211/VN PI 01



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*



e Ltd  
xor

*Be*