

DRAFT 2013-01-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/12/2013

FMR 81269025 (88/01/MU-0201208217)
 Pantone: 158, 261, Schwarz,
 TAUZN 16875

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

16132

LEVITRA® 5 mg
 Vardenafil monohydrochloride trihydrate

Treatment for erectile dysfunction
 Each tablet contains 5 mg of Vardenafil
 (5.926 mg of Vardenafil monohydrochloride trihydrate)

4 film-coated tablets (1 x 4's)
 for oral use

BAYER

Keep all medicines out of reach of children.
On prescription only. Take as directed by the doctor.
Read package insert carefully before use!
 Read package insert for further information.
 Store below 30°C
 Made by Bayer Pharma AG, D-51368 Leverkusen, Germany. Made in Germany.

81269025
60/20/90

LEVITRA® 5 mg
 Vardenafil monohydrochloride trihydrate

Thuốc điều trị rối loạn cương dương
 Mỗi viên có chứa 5 mg Vardenafil
 (5,926 mg Vardenafil monohydrochloride trihydrate)

4 Viên nén bao phim (Hộp 1 vỉ x 4 viên)
 dùng đường uống

BAYER

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác đề nghị xem
 trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
 Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
 Bảo quản thuốc dưới 30°C
 SX tại: Bayer Pharma AG, D-51368 Leverkusen, CHLB Đức
 DNNK: Cty CP dược liệu TW 2, TP. Hồ Chí Minh

Số ĐK:
Bayer

Số lô SX HD
NSX

DRAFT 2013-01-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

DRAFT 2013-01-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

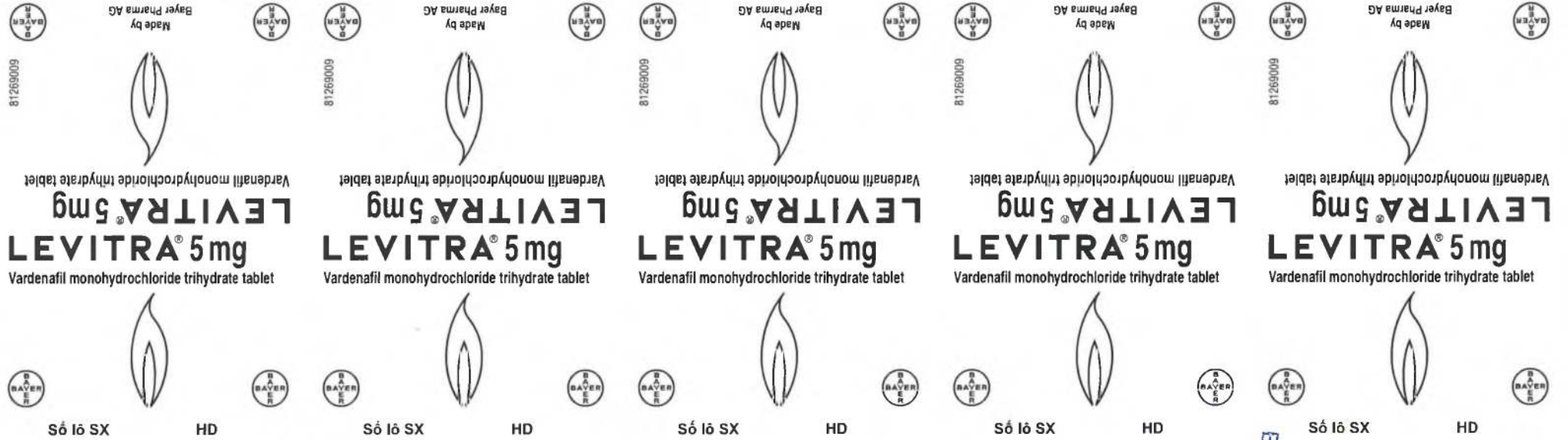
PMR 81269009 (88/01/MU/0201208217) Pantone: Schwarz
ZNR. 11440 (270 mm = 98,36%)

Charge
Batch

Số lô SX

Verfalldatum
Expiry date

HD



DRAFT 2013-01-23 COLOUR PRESENTATION IS NOT BINDING

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

Handwritten signature

R_x Thuốc bán theo đơn



Levitra[®]

Hoạt chất chính: Vardenafil monohydrochloride trihydrate

Viên bao phim dùng đường uống

Thành phần

Hoạt chất:

Viên nén bao phim LEVITRA[®] 5 mg: mỗi viên chứa 5 mg vardenafil (5,926 mg vardenafil monohydrochloride trihydrate)

Viên nén bao phim LEVITRA[®] 10 mg: mỗi viên chứa 10 mg vardenafil (11,852 mg vardenafil monohydrochloride trihydrate)

Viên nén bao phim LEVITRA[®] 20 mg: mỗi viên chứa 20 mg vardenafil (23,705 mg vardenafil monohydrochloride trihydrate)

Tá dược:

Lõi viên thuốc: crospovidone, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide (silica colloidal anhydrous).

Bao phim: polyethylene glycol (macrogol 400), hypromellose (hydroxy-propyl-methylcellulose), titanium dioxide (E171), ferric oxide yellow (E172), ferric oxide red (E172)

Mô tả sản phẩm

Viên nén bao phim Levitra: hình tròn, màu cam, dập nổi hình chữ thập BAYER trên một mặt, và số “5”, “10” hoặc “20” trên mặt kia.

Chỉ định

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

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng:

Có thể sử dụng viên bao phim Levitra cùng với thức ăn hoặc không có thức ăn

Liều lượng:

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 viên Levitra 10 mg uống khi cần, khoảng 25 –60 phút trước khi hoạt động tình dục. Dựa trên hiệu quả và tính dung nạp, liều lượng có thể tăng đến 1 viên Levitra 20 mg vardenafil hay giảm đến 1 viên Levitra 5 mg.

Liều tối đa khuyến cáo là một viên 20 mg 1 lần/ngày.

Tối đa nên uống 1 lần/ngày.

Trong những nghiên cứu lâm sàng, Levitra được chứng minh là có hiệu quả khi được sử dụng đến 4-5 giờ trước khi hoạt động 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.

Giới tính:

Không áp dụng

Sự khác biệt về chủng tộc:

Không áp dụng

Bệnh nhân có tổn thương 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 1 viên Levitra 5 mg, rồi có thể tăng đến liều tối đa 1 viên Levitra 10 mg, dựa trên tính dung nạp và hiệu quả.

Bệnh nhân có tổn thương thận:

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ CrCL > 50-80 ml/phút, trung bình CrCL > 30-50 ml/phút. hay nặng CrCL < 30 ml/phút

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

Hút thuốc

Không áp dụng

Bệnh nhân có dùng kèm với thuốc có khả năng ức chế CYP3A4

Cần điều chỉnh liều của LEVITRA ở những bệnh nhân đang sử dụng một số thuốc ức chế vừa hoặc mạnh CYP3A4 như ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, ritonavir và indinavir (xem mục "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

Không nên sử dụng liều tối đa vượt quá 1 viên Levitra 5 mg khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 như erythromycin hoặc clarithromycin (xem mục "*Cảnh báo và thận trọng*" và "*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*").

Không được sử dụng quá liều tối đa 1 viên Levitra 5 mg (viên Levitra 5mg) khi điều trị kết hợp với thuốc ức chế CYP3A4 như ketoconazole và itraconazole ở mức liều 200 mg một ngày hoặc ít hơn. Không được sử dụng viên Levitra với liều ketoconazole và itraconazole cao hơn 200 mg một ngày.

Chống chỉ định sử dụng chung với thuốc ức chế HIV protease như indinavir và ritonavir, là những thuốc ức chế CYP3A4 rất mạnh (xem phần "*Chống chỉ định, Các lưu ý và Thận trọng đặc biệt, Tương tác với các thuốc khác*" và "*Các hình thức tương tác thuốc 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*").

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).

Do tác dụng của sự ức chế PDE trên con đường nitric oxide/ cGMP, nên các thuốc ức chế PDE5 có thể làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc nitrates. 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*”).

Chống chỉ định sử dụng chung Levitra với thuốc ức chế HIV protease như indinavir hay ritonavir, vì đây là những chất ức chế CYP 3A4 mạnh (xem phần “*Liều lượng và cách dùng*”) và “*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 phi 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.

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 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 viên Levitra.

Nên sử dụng thận trọng những thuốc điều trị rối loạn cương 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.

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

Chưa xác định được độ an toàn của Levitra ở những phân nhóm bệnh nhân dưới đây và do đó,

việc sử dụng thuốc không được khuyến cáo: suy gan nặng bệnh thận giai đoạn cuối cần lọc máu, hạ huyết áp (huyết áp tâm thu lúc nghỉ < 90 mmHg), tiền căn đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim gần đây (trong vòng 6 tháng), cơn đau thắt ngực không ổn định, những bệnh thoái hoá võng mạc di truyền như viêm võng mạc sắc tố.

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*”).

Dùng kết hợp với các chất ức chế vừa hoặc mạnh cytochrome CYP 3A4 như ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, indinavir, hay ritonavir có thể làm tăng đáng kể nồng độ vardenafil trong huyết tương.

Liều tối đa không nên quá 1 viên Levitra 5 mg khi dùng kết hợp với ketoconazole và itraconazole với mức liều ≤ 200 mg. Không dùng viên Levitra với liều ketoconazole hoặc itraconazole ≥ 200 mg (xem phần “*Liều lượng và cách dùng*”, “*Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc*”).

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

Chống chỉ định dùng kết hợp với indinavir hay ritonavir là những chất có thể gây ức chế mạnh CYP3A4 (xem phần *Liều lượng và Cách sử dụng*, *Chống chỉ định*, *Tương tác với các thuốc khác và các hình thức tương tác thuốc*)

Chỉ nên dùng kết hợp khi bệnh nhân điều trị ổn định với thuốc chẹn alpha (xem mục “*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”), trên những bệnh nhân đã ổn định với thuốc chẹn alpha, điều trị nên khởi điểm ở mức liều Levitra thấp nhất.

Levitra có thể dùng bất cứ lúc nào với alfuzosin hoặc tamsulosin. Với terazosin và các thuốc chẹn alpha khác nên uống giãn cách khi sử dụng đồng thời với Levitra (xem mục “*Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*”).

Những bệnh nhân đang dùng liều tối ưu của Levitra, thì điều trị với chẹn alpha nên bắt đầu với liều thấp nhất. Tăng liều bậc thang thuốc chẹn alpha có thể liên quan đến giảm huyết áp thêm nữa ở những bệnh nhân sử dụng một chất ức chế PDE5 kể cả Levitra.

Không được sử dụng vardenafil ở những bệnh nhân có rối loạn chảy máu hay loét dạ dày đang tiến triển đáng kể. Do đó, chỉ nên sử dụng vardenafil ở những bệnh nhân này sau khi đã cân nhắc cẩn thận về lợi ích – nguy cơ.

Ở người, Levitra không có tác dụng trên thời gian chảy máu đơn thuần hoặc với acetylsalicylic acid.

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

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 nitrate ngậm dưới lưỡi 1 và 4 giờ sau khi sử dụng Levitra 20

mg bị tăng lên ở người tình nguyện khỏe mạnh tuổi trung niên. 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*).

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 AUC₀₋₂₄ 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.

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 tư thế 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. 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).

Nồng độ rượu (0,5g/kg cân nặng: xấp xỉ 40 mL độ cồn tuyệt đối trên người 70 kg) và vardenafil trong huyết tương không bị thay đổi khi cho đồng thời với nhau. Viên Levitra (20 mg) không làm tăng tác dụng hạ huyết áp của rượu khi khảo sát trong 4 giờ trên người tình nguyện khỏe mạnh uống thuốc với rượu (0,5g/kg/cân nặng).

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

Không áp dụng

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

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

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 phản ứng bất lợi của thuốc báo cáo trên các bệnh nhân trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng trên toàn thế giới được báo cáo hoặc có liên quan đến thuốc $\geq 0.1\%$ bệnh nhân hoặc hiếm và được coi là nghiêm trọng theo bản chất của các phản ứng này

Loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp $\geq 10\%$	Thường gặp $\geq 1\%$ đến $< 10\%$	Không thường gặp $\geq 0,1\%$ đến $< 1\%$	Hiếm $\geq 0,01\%$ đến $< 0,1\%$
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

Loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp ≥ 10%	Thường gặp ≥ 1% đến < 10%	Không thường gặp ≥ 0,1% đến < 1%	Hiếm ≥ 0,01% đến < 0,1%
Các rối loạn tâm thần			Rối loạn giấc ngủ	
Rối loạn hệ thống thần kinh	NHÚC ĐẦU	Choáng váng	Đị cảm và loạn cảm giác Ngủ gà	Ngất Chứng quên Co giật
Rối loạn mắt bao gồm các thăm dò có liên quan			Rối loạn thị giác Xung huyết nhãn cầu Loạn thị màu sắc Đau mắt và khó chịu Sợ ánh sáng	Tăng áp lực nội nhãn
Rối loạn tai và mê đạo			Ủ tai Chóng mặt	
Rối loạn tim bao gồm các thăm dò có liên quan			Hồi hộp Nhịp tim nhanh	Đau thắt ngực Nhồi máu cơ tim Con 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 Xung huyết xoang	
Rối loạn tiêu hóa bao gồm các thăm dò có liên quan		Khó tiêu	Buồn nôn Đau bụng và tiêu hoá Khô miệng Tiêu chảy Bệnh hồi lưu thực quản dạ dày Viêm dạ dày Nôn	
Rối loạn hệ thống gan mật			Tăng transaminases	

Loại hệ thống cơ quan	Rất thường gặp ≥ 10%	Thường gặp ≥ 1% đến < 10%	Không thường gặp ≥ 0,1% đến < 1%	Hiếm ≥ 0,01% đến < 0,1%
Rối loạn da và mô dưới da			Ban đỏ Nổi mẩn	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết bao gồm các thăm dò có liên quan			Đau lưng Tăng creatine phosphokinase Tăng trương lực cơ và vọp bẻ 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 khoẻ	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 khối máu cơ tim có liên hệ trực tiếp với vardenafil hay với hoạt động tình dục, đối với bệnh nền về tim mạch của bệnh nhân hay với sự kết hợp của những yếu tố này.

Bệnh dây thần kinh thị giác phần trước không phải do viêm động mạch gây thiếu máu cục bộ gây giảm thị lực bao gồm mù vĩnh viễn đã được báo cáo hiếm hoi kết hợp với dùng chất ức chế PDE5 một thời gian, bao gồm cả 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 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 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 IC50 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

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

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

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

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

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

Phân bố

Thể tích phân bố ở giai đoạn ổn định là 208 L cho thấy sự phân bố vào các mô của vardenafil. Vardenafil và chất chuyển hoá chính (M1) có tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương cao (khoảng 95% đối với vardenafil và M1). Sự gắn kết này là có hồi phục và không phụ thuộc vào tổng nồng độ của thuốc.

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

Chuyển 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)

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

Bệnh nhân suy thận

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 C_{max} trung bình giảm 23% so với người tình nguyện không có tổn thương thận. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ thanh thải creatinine và AUC, C_{max} của vardenafil trong huyết tương.

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

Bệnh nhân suy gan

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

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

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

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

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 PP/Alu.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng, dưới 30°C

Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ x 4 viên nén.

Hướng dẫn sử dụng/tiêu hủy

Không có

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
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/PI VN01



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng

Pte Ltd
Floor