

系統器官分類	相當常見 ≥ 10%	常見 ≥ 1%至< 10%	不常見 ≥ 0.1%至< 1%	很少見 ≥ 0.01%至< 0.1%
感染				結膜炎
免疫系統不適			過敏性水腫和血管水腫	過敏反應
精神不適			睡眠障礙	
神經系統不適	頭痛	暈眩	皮膚感覺異常和感覺遲鈍	暈厥、失憶症、顫抖嗜睡
眼睛不適			視覺障礙	眼內壓增加
含相關的檢查			眼睛充血	
			色盲或辨色障礙	
			眼睛疼痛和眼睛不舒服	
			畏光	
耳朵和內耳的不適			耳鳴、眩暈	
心臟不適			心悸、心悸過速	心絞痛
含相關的檢查				心肌梗塞
				心室心率過速型不整脈
血管不適		血管擴張		低血壓
含相關的檢查				
呼吸、胸部及縱隔膜不適		鼻腔阻塞	呼吸困難	
			鼻竇阻塞	
胃腸不適		消化不良	噁心	
含相關的檢查			胃腸道和腹部疼痛	
			口乾	
			腹瀉	
			胃食道逆流疾病	
			胃炎	
			嘔吐	
肝膽不適			轉氨酶升高	
皮膚及皮下組織不適			紅斑	
			疹子	
肌肉骨骼及結締組織不適			背痛	
含相關的檢查			肌酸激酶升高	
			肌肉張力增加和痙攣	
			肌肉酸痛	
生殖系統及乳房不適			勃起情況增加	陰莖持續勃起
一般不適及授予部位的情況			感覺不適	胸痛

上市後經驗：

曾有報告指出**心肌梗塞**的發生與 vardenafil 的服用及性行為之暫時相關性，但無法確定**心肌梗塞**是否與 vardenafil、性行為、有心血管疾病的患者、或是合併以上因素有直接的關聯性。非動脈性缺血性視神經病變(NAION)是造成視力減退(包含視力永久喪失)的原因之一。曾有極少數的上市後通報指出 NAION 與第五型磷酸雙酯酶抑制劑(包括本品)的使用有暫時性關聯，但大多數的患者本身在結構上或血管上就有潛在發生 NAION 的危險因子，包括：低視神經凹陷/視神經盤比例(low cup-to-disc ratio，“擁擠的視神經盤”)、超過 50 歲、糖尿病、高血壓、冠狀動脈疾病、高血脂及抽煙。因此難以確定這些事件與第五型磷酸雙酯酶抑制劑的使用、患者潛在的血管危險因子或身體結構上的缺陷、合併以上因素、或是其他因素有直接相關。曾有極少數的上市後通報指出**視覺障礙**(包含視力暫時或永久喪失)與第五型磷酸雙酯酶抑制劑(包括本品)的使用有暫時性關聯，但難以確定這些事件與第五型磷酸雙酯酶抑制劑的使用、患者潛在的血管危險因子、或是其他因素有直接相關。雖然因果關係尚未確認，惟曾有病患疑似因使用 PDE5 抑制劑類藥品(包括 vardenafil hydrochloride trihydrate)而引起耳鳴或聽力減弱、聽力喪失等不良反應。

過量
在單一劑量的自願者試驗中，vardenafil 曾測試至每天 80 毫克。在單一劑量 80 毫克及重複劑量每天一次 40 毫克服用超過 4 星期，仍見有耐受性且未產生嚴重不良反應。當每天服用兩次 40 毫克時，曾有病例報告嚴重的背痛，但是並沒有肌肉或神經方面的毒性。然而，若發生過量時，應視需要採取標準的支持性療法。此外，由於 vardenafil 與血漿蛋白的結合率很高且主要由尿液排泄，所以不能預期使用腎臟透析可加速藥物的清除。

藥效學性質

陰莖勃起是一種陰莖海綿體及其相關小動脈之平滑肌舒張的血液動力學過程。在性刺激時，陰莖海綿體的神經末端會釋放一氧化氮(NO)，一氧化氮會活化 guanylate cylase，使海綿體內的環鳥糞嘌呤核苷單磷酸鹽(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)濃度上升，因此引發平滑肌舒張而讓流入陰莖的血液增加。而實際 cGMP 濃度，一方面是由其經 guanylate cylase 催化的合成速率，另一方面是藉由經水解 cGMP 之磷酸雙酯酶所催化的分解速率來調節。

在人類的陰莖海綿體中，最主要的磷酸雙酯酶即是對 cGMP 有專一性作用的 PDE5（第五型磷酸雙酯酶）。第五型磷酸雙酯酶(PDE5)會促成陰莖海綿體內環鳥糞呤核苷單磷酸鹽的分解。因此在性刺激時，vardenafil 能藉由抑制 PDE5 而有效地增強陰莖海綿體內所釋放的一氧化氮之效用。Vardenafil 會抑制 PDE5 而使陰莖海綿體內 cGMP 含量增加，造成平滑肌舒張而讓流入陰莖的血液增加。如此一來，vardenafil 便可增強對性刺激的自然勃起反應。

以純化出來的酶所做的實驗指出，vardenafil 是 PDE5 強效且高度選擇性的抑制劑，其對人類 PDE5 的 50%抑制濃度為 0.7 nM.

Vardenafil 對 PDE5 的抑制效果是大於其他已知的磷酸雙酯酶（相對於 PDE6，其抑制效果> 15 倍、PDE1 則> 130 倍、PDE11 則> 300 倍、PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 則> 1000 倍）。體外試驗中，vardenafil 可以使分離的陰莖海綿體中的 cGMP 濃度上升而導致肌肉舒張。Vardenafil 使意識清醒的兔子陰莖勃起是依賴內生性的一氧化氮合成，亦可被一氧化氮供給者所加強。

臨床試驗：

在評估樂威壯口溶錠10毫克之療效與安全性的兩項完全相同之多國隨機雙盲安慰劑對照試驗（試驗1與2）中，勃起功能不全（ED）病患於服用樂威壯口溶錠10毫克時不需空腹，由於此群病患大多患有其他疾病，且這二項樞紐試驗在納入受試者時，均係採分層抽樣，所以約有50%的病患 ≥65歲，主要療效評估為經驗證之國際勃起功能（IIEF）問卷的勃起功能（EF）領域分數（domain score）平均值，以及用於釐清陰道插入能力（SEP2）與勃起時間足以成功完成性交（SEP3）的兩項性接觸評估（Sexual Encounter Profile，SEP）問題，主要療效指標係於治療的第3個月進行評估。

試驗1評估的355位病患主要為歐洲人（比利時、德國、法國、西班牙、南非與荷蘭，平均年齡 61.9 歲，白人 67%、黑人 4%、亞洲人 3%，其他人種為 26%），安慰劑組與樂威壯口溶錠 10 毫克組的平均基線 EF 領域分數皆為 13。試驗2評估的 331 位病患主要為北美洲人（美國、加拿大、墨西哥與澳洲，平均年齡 61.7 歲，白人 69%、黑人 5%、亞洲人 4%、西班牙裔 22%），樂威壯口溶錠 10 毫克組的平均基線 EF 領域分數為 12，安慰劑組為 13。

上述兩項試驗中的 3 個主要療效變項，皆證實樂威壯口溶錠 10 毫克的改善效果優於安慰劑，此差異具臨床及統計意義（請參考下表）。

表 3、試驗 1 與試驗 2 主要療效變項之自基線起的變化

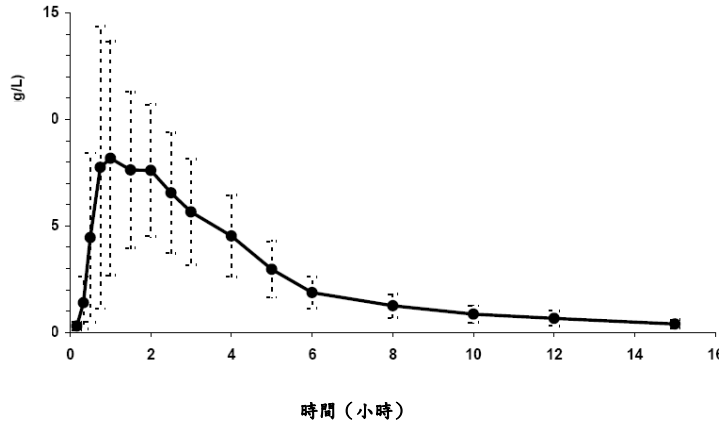
	試驗 1			試驗 2		
	安慰劑	樂威壯口溶錠 10 毫克	p 值	安慰劑	樂威壯口溶錠 10 毫克	p 值
EF 領域分數	(N=172)	(N=181)		(N=160)	(N=167)	
三個月之分數	14	21		14	21	
自基線起的變化	1.6	8.7	<0.001	1.5	8.5	<0.001
陰莖插入（SEP2）	(N=169)	(N=179)		(N=161)	(N=168)	
三個月之成功率	45%	74%		43%	69%	
自基線起的變化	6.9%	35.9%	<0.001	4.8%	30.8%	<0.001
勃起維持時間（SEP3）	(N=164)	(N=178)		(N=160)	(N=168)	
三個月之成功率	26%	65%		27%	60%	
自基線起的變化	11.6%	51.6%	<0.001	12.4%	45.9%	<0.001

藥物動力學

吸收

勃起功能障礙病患（18-45 歲）服用單一口服劑量樂威壯口溶錠 10 毫克後測得之平均 vardenafil 血漿濃度，以下圖表示。

圖 1、18–45 歲勃起功能障礙病患服用樂威壯口溶錠 10 毫克後的 vardenafil 血漿濃度(平均值 ± SD) 特性



服用樂威壯口溶錠 10 毫克的病患空腹時達到 C_{max} (T_{max}) 的中位數時間，為 1.5 小時 [範圍：0.75–2.5 小時]，老年 (≥65 歲) 與青壯年 (18–45 歲) 勃起功能障礙病患服用樂威壯口溶錠 10 毫克後的平均 vardenafil AUC，分別較 10 毫克 vardenafil 膜衣錠高 21 及 29%，而平均 C_{max} 則分別低 19% 及 8%。一項針對健康男性志願受試者（18–50 歲）進行的試驗顯示，樂威壯口溶錠 10 毫克含有之 vardenafil 的平均 C_{max} 及 AUC，分別較 10 毫克 vardenafil 膜衣錠高 15% 及 44%。

在十天期間內每日服用樂威壯口溶錠 10 毫克，vardenafil 未發現在血漿中累積。

食物效應：健康志願受試者搭配高脂肪餐服用樂威壯口溶錠 10 毫克時，vardenafil 的 AUC 與 T_{max} 不會受到影響，但是 C_{max} 會降低 35%。在執行樂威壯口溶錠 10 毫克臨床試驗時，未將用餐情況納入考量，且樂威壯口溶錠 10 毫克無論有無進食皆可服用。

水的效應：樂威壯口溶錠 10 毫克在配水吞服時，vardenafil 的 AUC 會下降 29%，中位數 T_{max} 會縮短約 60 分鐘，C_{max} 則不受影響。受試者在臨床試驗中未配水服用，因為樂威壯口溶錠 10 毫克不可搭配液體服用。

分佈

Vardenafil 的穩定狀態平均分布體積 (V_{ss}) 為 208 公升，顯示其會廣泛分布於各個組織中。Vardenafil 與其主要循環型代謝物 M1 皆可與血漿蛋白高度結合（約 95% 的原藥與 M1），此種蛋白結合反應為可逆，不會影響總藥物濃度。健康志願受試者服用單一口服劑量 20 毫克的 vardenafil 膜衣錠後 1.5 小時，平均可在精液內測得服用劑量的 0.00018%。

代謝/生物轉化

Vardenafil 的主要代謝途徑是經由肝臟酵素 CYP3A4 代謝，其次是由 CYP3A5 及 CYP2C 異構型代謝。其主要循環型代謝物 M1，係源自 vardenafil 哌嗪基 (piperazine moiety) 的去乙基作用 (desethylation)，會進一步由身體代謝，而 M1 的血漿濃度約為原藥的 26%，此代謝物對磷酸雙酯酶 (PDE) 的選擇性，與 vardenafil 相似，體外試驗則發現 M1 對 PDE5 的抑制強度為 vardenafil 的 28%，因此，M1 對總療效的貢獻約佔 7%。

排除/排泄

服用樂威壯口溶錠 10 毫克藥錠的病患，vardenafil 終半衰期介於 4–6 小時間，代謝物 M1 的排除半衰期介於 3 至 5 小時間，口服之 vardenafil 主要是以代謝物的型式經由糞便排泄（約佔口服劑量的 91-95%），少數係經由尿液排泄（約佔口服劑量的 2-6%）。Vardenafil 是一種清除率較高的藥物，靜脈給藥後的血漿清除率為 56.4 公升／小時。

特殊病患族群的額外資訊：

老年人

與健康年輕自願者(45 歲以下)比較，健康老年自願者(65 歲以上)對 vardenafil 之肝臟清除率會降低。平均老年男性的 AUC 較年輕男性增加 52%，而這也仍是在臨床試驗所觀察到的變異範圍(variability)之內。

老年人(大於 65 歲)服用樂威壯口溶錠 10 毫克後，vardenafil 的 AUC 和 C_{max} 與年齡≤ 45 歲的病患比較分別從 31%增加至 39%和 16%增加至 21%，vardenafil 並無發現會蓄積在年齡≤45 歲、≥ 65 歲或持續使用樂威壯口溶錠 10 毫克每天一顆超過 10 天的病患之血漿中。

在安慰劑對照的臨床試驗中，就整體安全性或有效性而言，年老及年輕的受試者間並沒觀察到不同。

腎功能不全

輕度(creatinine 清除率 50-80 ml/min)到中度(creatinine 清除率 30-50 ml/min)腎功能受損病患，服用 vardenafil 後之藥物動力學與腎功能正常者之資料相似。相對於無腎功能受損的自願者，重度腎功能受損(creatinine 清除率 < 30 ml/min)自願者的平均 AUC 增加 21%，而 C_{max} 減少 23%。Creatinine 清除率與 vardenafil 相關數據(AUC 及 C_{max})之間並沒有統計學上顯著的相關性。尚未有 vardenafil 用在需接受透析患者的藥物動力學研究。

肝功能不全

輕度到中度肝功能受損(Child-Pugh A 及 B)病患，其服用 vardenafil 後之清除率隨肝臟受損程度增加而遞減。與健康受試者比較，輕度肝功能受損(Child-Pugh A)病患的 AUC 及 C_{max} 增加 1.2 倍（分別為 17%及 22%）；中度肝功能受損(Child-Pugh B)病患的 AUC 增加 2.6 倍(160%)而 C_{max} 增加 2.3 倍(133%)。尚未有 vardenafil 用在重度肝功能受損(Child-Pugh C)病患的藥物動力學研究。

臨床前之安全性資料

基礎的臨床前研究資料（例如：安全性藥理、重複投與毒性、基因毒性、致癌潛在性、生殖毒性）並未顯示 vardenafil 對人體可能具有特別的危害。

藥劑特性

賦形劑

Aspartame

Flavor peppermint

Magnesium stearate

Pharmaburst B2 consisting of : crospovidone, mannitol, silica colloidal hydrated, sorbitol

注意

儲存在 30°C 以下。

請將藥物置於原包裝中。

包裝

2 - 1000 顆鋁箔盒裝（包括一般鋁箔盒裝及 burgo pack）。

製造廠：Bayer Pharma AG

廠 址：D-51368 Leverkusen, Germany

藥 商：台灣拜耳股份有限公司

地 址：台北市信義路五段 7 號 54 樓

電 話：(02)81011000

網 址：http://www.bayerpharma.com.tw

Levitra orodispersible tablet 10 毫克/ CCDS16 / TW04 /Jun2015