

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra, 5 mg filmomhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 5 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

Ronde, oranje tabletten met een Bayerkruis aan de ene kant en “5” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Een erectiestoornis is het onvermogen om een erectie te krijgen en te houden voldoende voor een bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Levitra is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Gebruik bij volwassen mannen

De aanbevolen dosis is 10 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer 25 tot 60 minuten vóór de seksuele activiteit. Op grond van werkzaamheid en tolerantie kan de dosis verhoogd worden tot 20 mg of verlaagd tot 5 mg. De aanbevolen maximale dosis is 20 mg. De aanbevolen maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Levitra kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Wanneer ingenomen met een vetrijke maaltijd kan het intreden van de werking vertraagd zijn (zie rubriek 5.2).

#### Gebruik bij oudere mannen

Omdat de klaring van vardenafil verminderd is bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2) dient te worden gestart met een dosis van 5 mg. Op grond van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik bij kinderen en adolescenten

Levitra is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Levitra bij kinderen.

#### Gebruik door patiënten met een leverstoornis

Een aanvangsdosis van 5 mg dient overwogen te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh A-B). Op grond van verdraagbaarheid en werkzaamheid kan de

dosis vervolgens verhoogd worden. De aanbevolen maximale dosis bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh B) is 10 mg (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### Gebruik door patiënten met een nierstoornis

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matig verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), dient een startdosering van 5 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis kan worden verhoogd tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik door patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Bij gebruik in combinatie met CYP3A4 remmers zoals erytromycine of claritromycine mag de dosis van vardenafil niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 4.5).

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van vardenafil en nitraten of stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) ongeacht de toedieningsvorm is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Levitra is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit af te raden is (b.v. patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen [NYHA III of IV]).

De veiligheid van vardenafil is niet onderzocht bij de volgende patiëntengroepen en het gebruik is dan ook gecontra-indiceerd totdat meer informatie beschikbaar is:

- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C),
- terminale fase van nierziekte waarbij gedialyseerd moet worden,
- hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg),
- recent doorgemaakte beroerte of doorgemaakt myocardinfarct (in de afgelopen 6 maanden),
- instabiele angina en eerder vastgestelde erfelijke degeneratieve afwijkingen van de retina, zoals retinitis pigmentosa.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met de krachtige CYP3A4 remmers ketoconazol en itraconazol (orale vorm) is gecontra-indiceerd bij mannen ouder dan 75 jaar.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met HIV-proteaseremmers zoals ritonavir en indinavir is gecontra-indiceerd, omdat dit heel krachtige remmers van CYP3A4 zijn (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis en eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Vóór aanvang van elke behandeling van erectiestoornissen dient de arts de cardiovasculaire conditie van de patiënt te onderzoeken, omdat er een zeker cardiologisch risico verbonden is aan seksuele activiteit (zie rubriek 4.3). Vardenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande daling van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 5.1). Patiënten met linker ventrikel outflow obstructie, bijv. aortastenose en idiopathische hypertrofe stenose vlak onder de aortaklep, kunnen gevoelig zijn voor de werking van vaatverwijders, dus ook voor type 5 fosfodiësteraseremmers.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met anatomische afwijking van de penis (zoals angulatie, fibrose van het corpus cavernosum of de ziekte van Peyronie) en bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van vardenafil met andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aangeraden.

Bij sommige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alfablokkeerders en vardenafil leiden tot symptomatische bloeddrukverlaging omdat beide vaatverwijders zijn. Gelijktijdig gebruik met vardenafil dient pas te worden gestart wanneer de patiënt ingesteld is op de alfablokkeerdertherapie. Bij de patiënten die stabiel ingesteld zijn op alfablokkeerdertherapie dient vardenafilbehandeling begonnen te worden in de laagst aanbevolen begindosis van 5 mg. Vardenafil mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de 2 doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die al een optimale dosis vardenafil gebruiken, dient de alfablokkeerdertherapie met de laagste dosis te worden begonnen. Stapsgewijze verhoging van de alfablokkeerderdosis kan gepaard gaan met verdere verlaging van de bloeddruk bij patiënten die vardenafil gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil en krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (orale vorm) dient te worden vermeden, omdat zeer hoge plasmaconcentraties van vardenafil worden bereikt als deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubrieken 4.5 en 4.3).

Aanpassing van de vardenafil dosis kan noodzakelijk zijn als matige CYP3A4 remmers zoals erytromycine en claritromycine gelijktijdig worden gegeven (zie rubrieken 4.5 en 4.2).

Waarschijnlijk zal gelijktijdige inname van grapefruit (pompelmoes) sap de plasmaconcentraties van vardenafil doen toenemen. De combinatie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Eenmalige orale doses van 10 mg en 80 mg vardenafil hebben een verlenging van het QTc-interval laten zien van gemiddeld 8 msec respectievelijk 10 msec. Een eenmalige dosis van 10 mg vardenafil gelijktijdig gegeven met 400 mg gatifloxacine, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT, liet een aanvullend QTc-effect van 4 msec zien vergeleken met elk van de geneesmiddelen afzonderlijk. Het klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend en kan niet worden gegeneraliseerd naar alle patiënten onder alle omstandigheden, omdat die zal afhangen van de individuele risicofactoren en gevoeligheden, die op dat moment aanwezig kunnen zijn bij de bewuste patiënt. Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen, waaronder vardenafil, kunnen het beste worden gemeden bij patiënten met relevante risicofactoren, zoals hypokaliëmie, congenitale QT-verlenging of gelijktijdige toediening van anti-arrhythmica uit klasse Ia (b.v. kinidine, procaïnamide) of klasse III (b.v. amiodaron, sotalol).

Visusstoornissen en gevallen van niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) zijn gemeld in relatie met inname van Levitra en andere PDE5 remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van plotselinge visusstoornis het gebruik van Levitra stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

*In vitro* onderzoek met humane bloedplaatjes geeft aan dat vardenafil zelf de aggregatie niet remt, maar bij hoge (super-therapeutische) concentraties de remmende werking van het stikstofmonoxide afgevendende nitroprussidenatrium op de aggregatie versterkt. Bij mensen had vardenafil alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur geen invloed op de bloedingstijd (zie rubriek 4.5). Er is geen informatie over de veiligheid beschikbaar bij de toediening van vardenafil aan patiënten met een bloedingstoornis of een actieve maag-darmzweer. Daarom dient vardenafil slechts aan deze patiënten te worden toegediend na zorgvuldige afweging van voordelen en risico's.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Invloed van andere geneesmiddelen op vardenafil

###### *In vitro onderzoek*

Vardenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door leverenzymen via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen. Daarom kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van vardenafil verminderen.

###### *In vivo onderzoek*

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer indinavir (800 mg driemaal daags), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (10 mg) resulteerde in een 16-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 7-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van vardenafil verlaagd tot ongeveer 4% van de maximale plasmaspiegel van vardenafil ( $C_{max}$ ).

Gelijktijdige toediening van vardenafil met ritonavir (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 13-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil en een 49-voudige toename van de  $AUC_{0-24}$  van vardenafil indien gelijktijdig toegediend met vardenafil 5 mg. De interactie is een gevolg van blokkering van het hepatische metabolisme van Levitra door ritonavir, een zeer krachtige CYP3A4 remmer, die ook CYP2C9 remt. Ritonavir verlengde de halfwaardetijd van Levitra significant tot 25,7 uur (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (5 mg) resulteerde in een 10-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 4-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil (zie rubriek 4.4).

Hoewel specifieke interactiestudies niet uitgevoerd zijn, kan het gelijktijdige gebruik van andere krachtige CYP3A4 remmers (zoals itraconazol) naar verwachting plasmaspiegels voor vardenafil opleveren die vergelijkbaar zijn met die voor ketoconazol. Gelijktijdig gebruik van vardenafil met krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (oraal gebruik) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij mannen ouder dan 75 jaar is het gelijktijdige gebruik van vardenafil met itraconazol of ketoconazol gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg driemaal daags), een CYP3A4 remmer, en vardenafil (5 mg) resulteerde in een 4-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 3-voudige toename van de  $C_{max}$ . Hoewel er geen specifieke interactiestudie is uitgevoerd, mag verwacht worden dat gelijktijdige toediening van claritromycine vergelijkbare effecten heeft op de AUC en  $C_{max}$  van vardenafil. Wanneer gebruikt in combinatie met een matige CYP3A4 remmer zoals erytromycine of claritromycine, kan aanpassing van de vardenafildosis nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Cimetidine (400 mg tweemaal daags), een niet-specifieke cytochroom P450 remmer, had geen effect op de AUC en de  $C_{max}$  van vardenafil bij gelijktijdige toediening met vardenafil (20 mg) aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap, een zwakke remmer van CYP3A4-metabolisme in de darmwand, kan aanleiding zijn tot lichte toename van de plasmaspiegels van vardenafil (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetische eigenschappen van vardenafil (20 mg) werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van de  $H_2$ -antagonist ranitidine (150 mg tweemaal daags), digoxine, warfarine, glibenclamide, alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) of enkelvoudige doses van antacida (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide).

Alhoewel niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, werd in farmacokinetische analyses van speciale patiëntengroepen geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil gevonden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen: acetylsalicylzuur, ACE-remmers, bètablokkeerders, zwakke CYP3A4 remmers, diuretica en orale antidiabetica (sulfonylurea en metformine).

#### Invloed van vardenafil op andere geneesmiddelen

Er zijn geen gegevens bekend over de interactie van vardenafil en niet-specifieke fosfodiësterasere-mmers zoals theofylline of dipyridamol.

#### *In vivo onderzoek*

In een onderzoek met 18 gezonde mannelijke proefpersonen werd geen versterking van het bloeddrukverlagende effect van nitroglycerine (0,4 mg sublinguaal) waargenomen wanneer vardenafil (10 mg) werd gegeven met verschillende tijdsintervallen vóór de nitroglycerinedosis (1 uur tot 24 uur). Vardenafil 20 mg versterkte het bloeddrukverlagende effect van sublinguaal ingenomen nitroglycerine (0,4 mg) één en vier uur na toediening van vardenafil aan gezonde proefpersonen van middelbare leeftijd. Er werd geen effect waargenomen op de bloeddruk wanneer nitroglycerine 24 uur na toediening van een eenmalige dosis 20 mg vardenafil was ingenomen. Er is echter geen informatie over de mogelijke versterking van het hypotensieve effect van nitraten door vardenafil bij patiënten en gelijktijdig gebruik is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalopener en een nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met vardenafil hebben.

Omdat monotherapie met alfablokkeerders een aanmerkelijke bloeddrukverlaging kan veroorzaken, vooral orthostatische hypotensie en syncope, werden interactiestudies uitgevoerd met vardenafil. In twee interactiestudies bij gezonde, normotensieve vrijwilligers werd na geforceerde titratie van de alfablokkeerders tamsulosine of terazosine tot hoge doses en vervolgens toevoegen van vardenafil, bij een significant aantal personen een lage bloeddruk (in enkele gevallen symptomatisch) waargenomen. Bij de proefpersonen die met terazosine behandeld waren, werd vaker hypotensie waargenomen wanneer vardenafil en terazosine gelijktijdig gegeven werden dan wanneer de toedieningen 6 uur uit elkaar lagen.

Gebaseerd op de resultaten van interactiestudies met vardenafil bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel ingesteld waren op tamsulosine- of terazosinetherapie

- wanneer vardenafil gegeven werd in doses van 5, 10 of 20 mg tegen de achtergrond van stabiele therapie met tamsulosine was er geen symptomatische verlaging van de bloeddruk, hoewel 3 van de 21 tamsulosineproefpersonen in staande houding een voorbijgaande lage systolische bloeddruk hadden van minder dan 85 mm Hg.
- wanneer 5 mg vardenafil gelijktijdig met 5 of 10 mg terazosine werd gegeven, kreeg 1 van de 21 proefpersonen symptomatische orthostatische hypotensie. Hypotensie werd niet waargenomen wanneer de toediening van 5 mg vardenafil en terazosine 6 uur uit elkaar lagen.

Daarom dient gelijktijdige behandeling alleen begonnen te worden wanneer de patiënt stabiel is ingesteld op de alfablokkeerdertherapie. Bij patiënten die stabiel zijn ingesteld op alfablokkeerdertherapie dient met vardenafil in de laagst aanbevolen begintdosis van 5 mg begonnen te worden. Levitra mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de twee doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Er werden geen significante interacties waargenomen wanneer warfarine (25 mg), dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, of digoxine (0,375 mg) gelijktijdig met vardenafil (20 mg) gegeven werd. De relatieve biologische beschikbaarheid van glibenclamide (3,5 mg) werd niet beïnvloed wanneer het gelijktijdig met vardenafil (20 mg) werd ingenomen. In een specifieke studie bij hypertensiepatiënten, waarin vardenafil (20 mg) gelijktijdig gegeven werd met slow release nifedipine (30 mg of 60 mg), trad een additionele verlaging op van de systolische bloeddruk in liggende positie

met 6 mm Hg en van de diastolische bloeddruk in liggende positie met 5 mm Hg, gepaard gaand met een toename in de hartfrequentie met 4 slagen per minuut.

Wanneer vardenafil (20 mg) en alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) samen werden ingenomen, vergrootte vardenafil de effecten van alcohol op bloeddruk en hartslag niet en de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil werden niet gewijzigd.

Vardenafil (10 mg) deed de verlenging van de bloedingstijd - veroorzaakt door (2 x 81 mg) acetylsalicylzuur - niet toenemen.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek gedaan met vardenafil bij zwangere vrouwen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien duizeligheid en abnormaal zien als bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek met vardenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop zij op Levitra reageren voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Meer dan 9500 patiënten hebben Levitra gebruikt tijdens klinisch onderzoek. De bijwerkingen waren doorgaans voorbijgaand en licht tot matig ernstig van aard. De meest voorkomende bijwerkingen, voorkomend bij  $\geq 10\%$  van de patiënten, zijn hoofdpijn en blozen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

Orgaansysteem	ZeervaaK ( $\geq 1/10$ )	VaaK ( $\geq 1/100$ en < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1000$ en < 1/100)*	Zelden ( $\geq 1/10.000$ en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen				Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid	Syncope Convulsies Voorbijgaand geheugenverlies	
Oogaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Toegenomen traanafscheiding Gezichtsstoornis (ook schitteringen) Chromatopsie Conjunctivitis Wazig zien	Verhoogde oogdruk	Niet-arterieel arterieel ischemisch oogzenuwlijden Visusstoornissen

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100 en < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 en < 1/100)*	Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					Plotselinge doofheid**
Hartaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogde hartfrequentie Hartkloppingen	Angina pectoris Myocard- ischemie	Hartinfarct
Bloedvataandoe- ningen (inclusief verwante onderzoeken)	Blozen		Hypertensie Hypotensie Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Neusverstop- ping	Dyspnoe Neusbloeding	Larynxoedeem	
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Dyspepsie Misselijkheid	Abnormale leverfunctie- testen GGTP verhoogd		
Huid- of onderhuid- aandoeningen			Fotosensitivi- teitsreactie Gezichtsoedeem Huiduitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogd creatine- fosfokinase in het bloed Spierpijn Rugpijn	Spierstijfheid	
Voortplantings- stoornissen en geslachtsorgaan - en borstaandoe- ningen				Priapisme Langere erecties (aanhoudende of pijnlijke erecties)	

\*Van de bijwerkingen die bij <1% van de patiënten zijn gemeld, zijn alleen die vermeld die bijzondere aandacht verdienen, omdat ze mogelijk geassocieerd zijn met ernstige ziekten of anderszins klinisch relevant zijn.

\*\*Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld bij een klein aantal deelnemers aan post-marketing en klinische studies bij het gebruik van PDE5 remmers, inclusief vardenafil.

Post-marketing meldingen van een ander geneesmiddel uit deze groep: bloedvataandoeningen: ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief cerebrovasculaire bloeding, plotselinge hartdood, transient ischaemic attack, instabiele angina en ventriculaire aritmie zijn post-marketing in een tijdsafhankelijke relatie tot het gebruik van een ander geneesmiddel in deze groep gerapporteerd.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers werden enkelvoudige doses tot en met 80 mg per dag verdragen zonder het optreden van ernstige bijwerkingen.

Bij toediening van vardenafil in hogere doses en frequenter (40 mg tweemaal per dag) dan volgens het aanbevolen doseringsschema zijn gevallen van ernstige rugpijn gerapporteerd. Dit was niet geassocieerd met enige spier- of neurologische toxiciteit.

In gevallen van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen naar behoefte te worden toegepast. Nierdialyse zal de klaring van vardenafil naar verwachting niet versnellen, omdat vardenafil in hoge mate gebonden is aan plasma-eiwitten en in beperkte mate via de urine wordt uitgescheiden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC code: G04BE09

Vardenafil is een orale therapie voor de verbetering van de erectiele functie bij mannen met erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, zoals door seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te doen toenemen.

Erectie van de penis is een hemodynamisch proces. Gedurende seksuele stimulatie wordt stikstofmonoxide afgegeven. Stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde spiegel van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP) in het corpus cavernosum. Dit resulteert vervolgens in ontspanning van gladde spieren, waardoor de toevoer van bloed in de penis kan toenemen. De cGMP-spiegel wordt gereguleerd door de synthesesnelheid via guanylaatcyclase en de afbraaksnelheid via cGMP-hydrolyserende fosfodiësterases (PDEs).

Vardenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5), de meest prominente PDE in het humane corpus cavernosum. Vardenafil versterkt het effect van endogeen stikstofmonoxide in het corpus cavernosum krachtig door PDE5 te remmen. Wanneer stikstofmonoxide afgegeven wordt als reactie op seksuele stimulatie, resulteert remming van PDE5 door vardenafil in hogere cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is derhalve nodig om vardenafil het gewenste therapeutische effect te laten bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat vardenafil potenter is ten opzichte van PDE5 dan ten opzichte van andere bekende fosfodiësterases (> 15-voudig ten opzichte van PDE6, > 130-voudig ten opzichte van PDE1, > 300-voudig ten opzichte van PDE11, and > 1000-voudig ten opzichte van PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 en PDE10).

In een penis-plethysmografie (RigiScan)-studie gaf 20 mg vardenafil bij sommige mannen al 15 minuten na inname erecties voldoende voor penetratie (60% stijfheid volgens RigiScan). Over het geheel werd de respons op vardenafil bij deze proefpersonen in vergelijking met placebo 25 minuten na inname statistisch significant.

Vardenafil veroorzaakt geringe en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, die in de meerderheid van de gevallen niet leidt tot klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk in liggende positie na inname van 20 mg en 40 mg vardenafil was 6,9 mm Hg bij 20 mg en 4,3 mm Hg bij 40 mg vardenafil, in vergelijking tot placebo. Deze effecten zijn consistent met de vaatverwijdende effecten van PDE5-remmers en worden mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in cellen in het gladde spierweefsel. Enkelvoudige en meervoudige orale doses vardenafil tot 40 mg veroorzaakten geen klinisch relevante veranderingen in het ECG van gezonde mannelijke vrijwilligers.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie bij 59 gezonde mannen, waarbij steeds een eenmalige dosis werd gegeven, werden de effecten van vardenafil (10 mg en 80 mg), sildenafil (50 mg en 400 mg) en placebo op het QT-interval vergeleken.

Moxifloxacin (400 mg) was meegenomen als actieve interne controle. De effecten op het QT-interval werden één uur na dosering (gemiddelde  $T_{max}$  voor vardenafil) gemeten. De primaire doelstelling van deze studie was uit te sluiten dat een eenmalige orale dosis van 80 mg vardenafil een effect heeft groter dan 10 msec op het QTc-interval in vergelijking met een placebo (d.w.z. om het ontbreken van een effect aan te tonen) gemeten aan de verandering in Fridericia's correctieformule ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ten opzichte van de baseline op het tijdstip één uur na inname. De resultaten voor vardenafil lieten een QTc-verlenging (Fridericia) zien van 8 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 6-9) en 10 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo en een QT<sub>ci</sub>-verlenging van 4 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 3-6) en 6 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 4-7) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo, één uur na inname. Bij  $T_{max}$  lag alleen de gemiddelde QTcF-verandering voor 80 mg vardenafil buiten de voor de studie vastgestelde grens (gemiddeld 10 msec, 90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11). Bij gebruik van de formules waarin voor individuen wordt gecorrigeerd lag er geen waarde buiten de grens. In een aparte post-marketingstudie met 44 gezonde vrijwilligers werden eenmalig doses van 10 mg vardenafil of 50 mg sildenafil gelijktijdig toegediend met 400 mg gatifloxacin, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT. Zowel vardenafil als sildenafil vertoonden een stijging van Fridericia QTc-effect van 4 msec (vardenafil) en 5 msec (sildenafil) vergeleken met elk geneesmiddel afzonderlijk. Het daadwerkelijke klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend.

#### Meer informatie over klinisch onderzoek

Tijdens klinisch onderzoek is vardenafil toegediend aan meer dan 3750 mannen van 18-89 jaar met erectiestoornissen waarvan velen met co-morbiditeit. Meer dan 1630 patiënten zijn behandeld met Levitra gedurende zes maanden of langer. Daarvan zijn er meer dan 730 gedurende één jaar of langer behandeld. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (22%), patiënten met hoge bloeddruk (35%), diabetes mellitus (29%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (7%), chronische longziekte (5%), hyperlipidemie (22%), depressie (5%), radicale prostatectomie (9%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd in klinische onderzoeken: ouderen (> 75 jaar, 2,4%) en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3). Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ziekten van het centrale zenuwstelsel (behalve ruggenmergbeschadiging), patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, patiënten die een operatie hebben ondergaan, een trauma doorstaan of radiotherapie hebben ondergaan in het bekkengebied (behalve zenuwsparende prostatectomie), en patiënten met verminderde seksuele behoefte of met een anatomische deformatie van de penis.

In *pivotal* studies resulteerde behandeling met vardenafil in vergelijking met placebo in verbetering van de erectiele functie. Bij een klein aantal patiënten dat probeerde geslachtsgemeenschap te hebben vier à vijf uur na inname was het percentage met geslaagde penetratie en het vermogen om een erectie te behouden aanzienlijk hoger dan bij placebo.

In studies met vaste doses bij een brede populatie mannen met erectiestoornissen, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie (SEP 2) 68% (5 mg), 76% (10 mg) en 80% (20 mg) vergeleken met 49% voor placebo gedurende een studieperiode van 3 maanden. Het aandeel patiënten met het vermogen om een erectie te behouden (SEP 3) in deze brede populatie mannen met erectiestoornissen was 53% (5 mg), 63% (10 mg) en 65% (20 mg) in vergelijking tot 29% voor placebo.

In gepoolde gegevens van de belangrijkste studies naar de werkzaamheid, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie bij behandeling met vardenafil als volgt: patiënten met psychogene erectiestoornissen (77-87%), met gemengde erectiestoornissen (69-83%), met organische erectiestoornissen (64-75%), bij ouderen (52-75%), patiënten met ischemische hartziekte (70-73%), met hyperlipidemie (62-73%), met chronische longziekten (74-78%), met depressie (59-69%), en patiënten die tegelijkertijd met antihypertensiva werden behandeld (62-73%).

In een klinische studie bij patiënten met diabetes mellitus verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden, lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen

en te behouden was 61% en 49% bij 10 mg en 64% en 54% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 36% en 23% na placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met postprostatectomie patiënten verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden was 47% en 37% bij 10 mg en 48% en 34% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 22% en 10% bij placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met variabele dosering bij patiënten met ruggenmergbeschadiging, verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid, significant in vergelijking met placebo. Het aantal patiënten dat terugging naar een normale IIEF domein score ( $\geq 26$ ) was 53% voor vardenafil vergeleken met 9% voor placebo. Bij patiënten die drie maanden lang behandeld werden, waren de responspercentages voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden 76% en 59% voor vardenafil vergeleken met 41% en 22% voor placebo; deze responspercentages verschilden klinisch en statistisch significant ( $p < 0,001$ ).

De veiligheid en effectiviteit van vardenafil bleven behouden tijdens langdurige studies.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Vardenafil wordt snel geabsorbeerd waarbij maximale plasmaconcentraties bij sommige mannen al 15 minuten na orale toediening werden bereikt. Maximale plasmaconcentraties worden evenwel in 90% van de gevallen bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 15%. Na orale inname van vardenafil nemen de AUC en  $C_{max}$  nagenoeg proportioneel toe met de dosis binnen de aanbevolen doseringsrange (5-20 mg).

Wanneer vardenafil wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd (57% vet), wordt de absorptiesnelheid verminderd, met een toename van de mediane  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 20%. De AUC van vardenafil verandert niet. Na een maaltijd die 30% vet bevat, zijn de absorptiesnelheid en -hoeveelheid voor vardenafil ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  en AUC) niet veranderd in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

### Verdeling

Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state van vardenafil bedraagt 208 l, wat een aanwijzing is voor verdeling over de weefsels. Vardenafil en zijn belangrijkste circulerende metaboliet (M1) zijn in belangrijke mate plasma-eiwitgebonden (circa 95% voor vardenafil of M1). Voor zowel vardenafil als M1 is de eiwitbinding onafhankelijk van de totale concentraties van de stof.

Op grond van vardenafilbepalingen in het zaad van gezonde proefpersonen 90 minuten na toediening van vardenafil zal niet meer dan 0,00012% van de toegediende dosis aangetroffen worden in het zaad van patiënten.

### Metabolisme

Vardenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door omzetting in de lever via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate via CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen.

Bij de mens ontstaat de enige belangrijke circulerende metaboliet (M1) na desethylering van vardenafil en deze wordt verder gemetaboliseerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. Delen van M1 zijn in de systemische circulatie terug te vinden in de vorm van het glucuronide.

Metaboliet M1 vertoont een fosfodiësteraseselectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van vardenafil en een *in vitro* potentie voor fosfodiësterase type 5 van ongeveer 28% vergeleken met vardenafil, hetgeen resulteert in een bijdrage van ongeveer 7% in de werkzaamheid.

### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van vardenafil is 56 l/uur met als resultaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4-5 uur. Na orale toediening wordt vardenafil voor het grootste deel in de vorm van metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 91-95% van de toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 2-6% van de toegediende dosis).

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

De hepatische klaring van vardenafil bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was verminderd in vergelijking met gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Gemiddeld hadden oudere mannen een 52% hogere AUC en een 34% hogere  $C_{max}$  voor vardenafil dan jongere. (zie rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met geringe tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-80 ml/min ) was het farmacokinetische gedrag van vardenafil vergelijkbaar met dat van de controlegroep met een normale nierfunctie. Bij vrijwilligers met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de gemiddelde AUC met 21% verhoogd en de gemiddelde  $C_{max}$  met 23% verlaagd, vergeleken met vrijwilligers zonder verminderde nierfunctie. Er is geen statistisch significante correlatie waargenomen tussen creatinineklaring en vardenafil blootstelling (AUC en  $C_{max}$ ) (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil is niet bestudeerd bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.3).

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met geringe tot matig ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A en B) was de klaring van vardenafil verminderd al naar gelang van de ernst van de leverfunctiestoornis. Bij patiënten met geringe leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) waren de AUC en  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 17% en 22%, in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep. Bij patiënten met matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) was de AUC en de  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 160% en 133% in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) is niet bestudeerd (zie rubriek 4.3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

crospovidon  
magnesiumstearaat  
microkristallijne cellulose  
colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat)

Filmomhulling:

macrogol 400

hypromellose

titaandioxide (E171)

geel ijzeroxide (E172)

rood ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doordrukstrips van polypropyleen- en aluminiumfolie in doosjes met 2, 4, 8 en 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/001-004

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 6 maart 2003

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra, 10 mg filmomhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 10 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

Ronde, oranje tabletten met een Bayerkruis aan de ene kant en “10” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Een erectiestoornis is het onvermogen om een erectie te krijgen en te houden voldoende voor een bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Levitra is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Gebruik bij volwassen mannen

De aanbevolen dosis is 10 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer 25 tot 60 minuten vóór de seksuele activiteit. Op grond van werkzaamheid en tolerantie kan de dosis verhoogd worden tot 20 mg of verlaagd tot 5 mg. De aanbevolen maximale dosis is 20 mg. De aanbevolen maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Levitra kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Wanneer ingenomen met een vetrijke maaltijd kan het intreden van de werking vertraagd zijn (zie rubriek 5.2).

#### Gebruik bij oudere mannen

Omdat de klaring van vardenafil verminderd is bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2) dient te worden gestart met een dosis van 5 mg. Op grond van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik bij kinderen en adolescenten

Levitra is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Levitra bij kinderen.

#### Gebruik door patiënten met een leverstoornis

Een aanvangsdosis van 5 mg dient overwogen te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh A-B). Op grond van verdraagbaarheid en werkzaamheid kan de

dosis vervolgens verhoogd worden. De aanbevolen maximale dosis bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh B) is 10 mg (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### Gebruik door patiënten met een nierstoornis

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matig verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), dient een startdosering van 5 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis kan worden verhoogd tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik door patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Bij gebruik in combinatie met CYP3A4 remmers zoals erytromycine of claritromycine mag de dosis van vardenafil niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 4.5).

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van vardenafil en nitraten of stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) ongeacht de toedieningsvorm is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Levitra is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit af te raden is (b.v. patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen [NYHA III of IV]).

De veiligheid van vardenafil is niet onderzocht bij de volgende patiëntengroepen en het gebruik is dan ook gecontra-indiceerd totdat meer informatie beschikbaar is:

- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C),
- terminale fase van nierziekte waarbij gedialyseerd moet worden,
- hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg),
- recent doorgemaakte beroerte of doorgemaakt myocardinfarct (in de afgelopen 6 maanden),
- instabiele angina en eerder vastgestelde erfelijke degeneratieve afwijkingen van de retina, zoals retinitis pigmentosa.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met de krachtige CYP3A4 remmers ketoconazol en itraconazol (orale vorm) is gecontra-indiceerd bij mannen ouder dan 75 jaar.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met HIV-proteaseremmers zoals ritonavir en indinavir is gecontra-indiceerd, omdat dit heel krachtige remmers van CYP3A4 zijn (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis en eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Vóór aanvang van elke behandeling van erectiestoornissen dient de arts de cardiovasculaire conditie van de patiënt te onderzoeken, omdat er een zeker cardiologisch risico verbonden is aan seksuele activiteit (zie rubriek 4.3). Vardenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande daling van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 5.1). Patiënten met linker ventrikel outflow obstructie, bijv. aortastenose en idiopathische hypertrofe stenose vlak onder de aortaklep, kunnen gevoelig zijn voor de werking van vaatverwijders, dus ook voor type 5 fosfodiësteraseremmers.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met anatomische afwijking van de penis (zoals angulatie, fibrose van het corpus cavernosum of de ziekte van Peyronie) en bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van vardenafil met andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aangeraden.

Bij sommige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alfablokkeerders en vardenafil leiden tot symptomatische bloeddrukverlaging omdat beide vaatverwijders zijn. Gelijktijdig gebruik met vardenafil dient pas te worden gestart wanneer de patiënt ingesteld is op de alfablokkeerdertherapie. Bij de patiënten die stabiel ingesteld zijn op alfablokkeerdertherapie dient vardenafilbehandeling begonnen te worden in de laagst aanbevolen begindosis van 5 mg. Vardenafil mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de 2 doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die al een optimale dosis vardenafil gebruiken, dient de alfablokkeerdertherapie met de laagste dosis te worden begonnen. Stapsgewijze verhoging van de alfablokkeerderdosis kan gepaard gaan met verdere verlaging van de bloeddruk bij patiënten die vardenafil gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil en krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (orale vorm) dient te worden vermeden, omdat zeer hoge plasmaconcentraties van vardenafil worden bereikt als deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubrieken 4.5 en 4.3).

Aanpassing van de vardenafil dosis kan noodzakelijk zijn wanneer matige CYP3A4 remmers zoals erytromycine en claritromycine gelijktijdig worden gegeven (zie rubrieken 4.5 en 4.2).

Waarschijnlijk zal gelijktijdige inname van grapefruit (pompelmoes) sap de plasmaconcentraties van vardenafil doen toenemen. De combinatie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Eenmalige orale doses van 10 mg en 80 mg vardenafil hebben een verlenging van het QTc-interval laten zien van gemiddeld 8 msec respectievelijk 10 msec. Een eenmalige dosis van 10 mg vardenafil gelijktijdig gegeven met 400 mg gatifloxacine, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT, liet een aanvullend QTc-effect van 4 msec zien vergeleken met elk van de geneesmiddelen afzonderlijk. Het klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend en kan niet worden gegeneraliseerd naar alle patiënten onder alle omstandigheden, omdat die zal afhangen van de individuele risicofactoren en gevoeligheden, die op dat moment aanwezig kunnen zijn bij de bewuste patiënt. Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen, waaronder vardenafil, kunnen het beste worden gemeden bij patiënten met relevante risicofactoren, zoals hypokaliëmie, congenitale QT-verlenging of gelijktijdige toediening van anti-arrhythmica uit klasse Ia (b.v. kinidine, procaïnamide) of klasse III (b.v. amiodaron, sotalol).

Visusstoornissen en gevallen van niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) zijn gemeld in relatie met inname van Levitra en andere PDE5 remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van plotselinge visusstoornis het gebruik van Levitra stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

*In vitro* onderzoek met humane bloedplaatjes geeft aan dat vardenafil zelf de aggregatie niet remt, maar bij hoge (super-therapeutische) concentraties de remmende werking van het stikstofmonoxide afgevendende nitroprussidenatrium op de aggregatie versterkt. Bij mensen had vardenafil alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur geen invloed op de bloedingstijd (zie rubriek 4.5). Er is geen informatie over de veiligheid beschikbaar bij de toediening van vardenafil aan patiënten met een bloedingstoornis of een actieve maag-darmzweer. Daarom dient vardenafil slechts aan deze patiënten te worden toegediend na zorgvuldige afweging van voordelen en risico's.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Invloed van andere geneesmiddelen op vardenafil

###### *In vitro onderzoek*

Vardenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door leverenzymen via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen. Daarom kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van vardenafil verminderen.

###### *In vivo onderzoek*

Gelijktijdige toediening van de HIV proteaseremmer indinavir (800 mg driemaal daags), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (10 mg) resulteerde in een 16-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 7-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van vardenafil verlaagd tot ongeveer 4% van de maximale plasmaspiegel van vardenafil ( $C_{max}$ ).

Gelijktijdige toediening van vardenafil met ritonavir (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 13-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil en een 49-voudige toename van de  $AUC_{0-24}$  van vardenafil indien gelijktijdig toegediend met vardenafil 5 mg. De interactie is een gevolg van blokkering van het hepatische metabolisme van Levitra door ritonavir, een zeer krachtige CYP3A4 remmer, die ook CYP2C9 remt. Ritonavir verlengde de halfwaardetijd van Levitra significant tot 25,7 uur (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (5 mg) resulteerde in een 10-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 4-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil (zie rubriek 4.4).

Hoewel specifieke interactiestudies niet uitgevoerd zijn, kan het gelijktijdige gebruik van andere krachtige CYP3A4 remmers (zoals itraconazol) naar verwachting plasmaspiegels voor vardenafil opleveren die vergelijkbaar zijn met die voor ketoconazol. Gelijktijdig gebruik van vardenafil met krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (oraal gebruik) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij mannen ouder dan 75 jaar is het gelijktijdige gebruik van vardenafil met itraconazol of ketoconazol gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg driemaal daags), een CYP3A4 remmer, en vardenafil (5 mg) resulteerde in een 4-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 3-voudige toename van de  $C_{max}$ . Hoewel er geen specifieke interactiestudie is uitgevoerd, mag verwacht worden dat gelijktijdige toediening van claritromycine vergelijkbare effecten heeft op de AUC en  $C_{max}$  van vardenafil. Wanneer gebruikt in combinatie met een matige CYP3A4 remmer zoals erytromycine of claritromycine, kan aanpassing van de vardenafildosis nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Cimetidine (400 mg tweemaal daags), een niet-specifieke cytochroom P450 remmer, had geen effect op de AUC en de  $C_{max}$  van vardenafil bij gelijktijdige toediening met vardenafil (20 mg) aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap, een zwakke remmer van CYP3A4-metabolisme in de darmwand, kan aanleiding zijn tot lichte toename van de plasmaspiegels van vardenafil (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetische eigenschappen van vardenafil (20 mg) werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van de  $H_2$ -antagonist ranitidine (150 mg tweemaal daags), digoxine, warfarine, glibenclamide, alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) of enkelvoudige doses van antacida (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide).

Alhoewel niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, werd in farmacokinetische analyses van speciale patiëntengroepen geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil gevonden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen: acetylsalicylzuur, ACE-remmers, bètablokkeerders, zwakke CYP3A4 remmers, diuretica en orale antidiabetica (sulfonylurea en metformine).

#### Invloed van vardenafil op andere geneesmiddelen

Er zijn geen gegevens bekend over de interactie van vardenafil en niet-specifieke fosfodiësteraseremmers zoals theofylline of dipyridamol.

#### *In vivo onderzoek*

In een onderzoek met 18 gezonde mannelijke proefpersonen werd geen versterking van het bloeddrukverlagende effect van nitroglycerine (0,4 mg sublinguaal) waargenomen wanneer vardenafil (10 mg) werd gegeven met verschillende tijdsintervallen vóór de nitroglycerinedosis (1 uur tot 24 uur). Vardenafil 20 mg versterkte het bloeddrukverlagende effect van sublinguaal ingenomen nitroglycerine (0,4 mg) één en vier uur na toediening van vardenafil aan gezonde proefpersonen van middelbare leeftijd. Er werd geen effect waargenomen op de bloeddruk wanneer nitroglycerine 24 uur na toediening van een eenmalige dosis 20 mg vardenafil was ingenomen. Er is echter geen informatie over de mogelijke versterking van het hypotensieve effect van nitraten door vardenafil bij patiënten, en gelijktijdig gebruik is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalopener en een nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met vardenafil hebben.

Omdat monotherapie met alfablokkeerders een aanmerkelijke bloeddrukverlaging kan veroorzaken, vooral orthostatische hypotensie en syncope, werden interactiestudies uitgevoerd met vardenafil. In twee interactiestudies bij gezonde, normotensieve vrijwilligers werd na geforceerde titratie van de alfablokkeerders tamsulosine of terazosine tot hoge doses en vervolgens toevoegen van vardenafil, bij een significant aantal personen een lage bloeddruk (in enkele gevallen symptomatisch) waargenomen. Bij de proefpersonen die met terazosine behandeld waren, werd vaker hypotensie waargenomen wanneer vardenafil en terazosine gelijktijdig gegeven werden dan wanneer de toedieningen 6 uur uit elkaar lagen.

Gebaseerd op de resultaten van interactiestudies met vardenafil bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel ingesteld waren op tamsulosine- of terazosinetherapie:

- wanneer vardenafil gegeven werd in doses van 5, 10 of 20 mg tegen de achtergrond van stabiele therapie met tamsulosine was er geen symptomatische verlaging van de bloeddruk, hoewel 3 van de 21 tamsulosineproefpersonen in staande houding een voorbijgaande lage systolische bloeddruk hadden van minder dan 85 mm Hg.
- wanneer 5 mg vardenafil gelijktijdig met 5 of 10 mg terazosine werd gegeven, kreeg 1 van de 21 proefpersonen symptomatische orthostatische hypotensie. Hypotensie werd niet waargenomen wanneer de toediening van 5 mg vardenafil en terazosine 6 uur uit elkaar lagen.

Daarom dient gelijktijdige behandeling alleen begonnen te worden wanneer de patiënt stabiel is ingesteld op de alfablokkeerdertherapie. Bij patiënten die stabiel zijn ingesteld op alfablokkeerdertherapie dient met vardenafil in de laagst aanbevolen begintosis van 5 mg begonnen te worden. Levitra mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de twee doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Er werden geen significante interacties waargenomen wanneer warfarine (25 mg), dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, of digoxine (0,375 mg) gelijktijdig met vardenafil (20 mg) gegeven werd. De relatieve biologische beschikbaarheid van glibenclamide (3,5 mg) werd niet beïnvloed wanneer het gelijktijdig met vardenafil (20 mg) werd ingenomen. In een specifieke studie bij hypertensiepatiënten, waarin vardenafil (20 mg) gelijktijdig gegeven werd met slow release nifedipine (30 mg of 60 mg), trad een additionele verlaging op van de systolische bloeddruk in liggende positie

met 6 mm Hg en van de diastolische bloeddruk in liggende positie met 5 mm Hg, gepaard gaand met een toename in de hartfrequentie met 4 slagen per minuut.

Wanneer vardenafil (20 mg) en alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) samen werden ingenomen, vergrootte vardenafil de effecten van alcohol op bloeddruk en hartslag niet en de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil werden niet gewijzigd.

Vardenafil (10 mg) deed de verlenging van de bloedingstijd - veroorzaakt door (2 x 81 mg) acetylsalicylzuur - niet toenemen.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek gedaan met vardenafil bij zwangere vrouwen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien duizeligheid en abnormaal zien als bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek met vardenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop zij op Levitra reageren voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Meer dan 9500 patiënten hebben Levitra gebruikt tijdens klinisch onderzoek. De bijwerkingen waren doorgaans voorbijgaand en licht tot matig ernstig van aard. De meest voorkomende bijwerkingen, voorkomend bij  $\geq 10\%$  van de patiënten, zijn hoofdpijn en blozen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

Orgaansysteem	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ en < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1000$ en < 1/100)*	Zelden ( $\geq 1/10.000$ en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen				Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid	Syncope Convulsies Vorbijgaand geheugenverlies	
Oogaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Toegenomen traanafscheidung Gezichtsstoornis (ook schitteringen) Chromatopsie Conjunctivitis Wazig zien	Verhoogde oogdruk	Niet-arterieel arterieel ischemisch oogzenuwlijden Visusstoornissen

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100 en < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 en < 1/100)*	Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					Plotselinge doofheid**
Hartaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogde hartfrequentie Hartkloppingen	Angina pectoris Myocard- ischemie	Hartinfarct
Bloedvataandoe- ningen (inclusief verwante onderzoeken)	Blozen		Hypertensie Hypotensie Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Neusverstop- ping	Dyspnoe Neusbloeding	Larynxoedeem	
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Dyspepsie Misselijkheid	Abnormale leverfunctie- testen GGTP verhoogd		
Huid- of onderhuid- aandoeningen			Fotosensitivi- teitsreactie Gezichtsoedeem Huiduitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogd creatine- fosfokinase in het bloed Spierpijn Rugpijn	Spierstijfheid	
Voortplantings- stoornissen en geslachtsorgaan- en borstaandoe- ningen				Priapisme Langere erecties (aanhoudende of pijnlijke erecties)	

\*Van de bijwerkingen die bij <1% van de patiënten zijn gemeld, zijn alleen die vermeld die bijzondere aandacht verdienen, omdat ze mogelijk geassocieerd zijn met ernstige ziekten of anderszins klinisch relevant zijn.

\*\*Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld bij een klein aantal deelnemers aan post-marketing en klinische studies bij het gebruik van PDE5 remmers, inclusief vardenafil.

Post-marketing meldingen van een ander geneesmiddel uit deze groep: bloedvataandoeningen: ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief cerebrovasculaire bloeding, plotselinge hartdood, transient ischaemic attack, instabiele angina en ventriculaire aritmie zijn post-marketing in een tijdsafhankelijke relatie tot het gebruik van een ander geneesmiddel in deze groep gerapporteerd.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers werden enkelvoudige doses tot en met 80 mg per dag verdragen zonder het optreden van ernstige bijwerkingen.

Bij toediening van vardenafil in hogere doses en frequenter (40 mg tweemaal per dag) dan volgens het aanbevolen doseringsschema zijn gevallen van ernstige rugpijn gerapporteerd. Dit was niet geassocieerd met enige spier- of neurologische toxiciteit.

In gevallen van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen naar behoefte te worden toegepast. Nierdialyse zal de klaring van vardenafil naar verwachting niet versnellen, omdat vardenafil in hoge mate gebonden is aan plasma-eiwitten en in beperkte mate via de urine wordt uitgescheiden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC code: G04BE09

Vardenafil is een orale therapie voor de verbetering van de erectiele functie bij mannen met erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, zoals door seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te doen toenemen.

Erectie van de penis is een hemodynamisch proces. Gedurende seksuele stimulatie wordt stikstofmonoxide afgegeven. Stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde spiegel van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP) in het corpus cavernosum. Dit resulteert vervolgens in ontspanning van gladde spieren, waardoor de toevoer van bloed in de penis kan toenemen. De cGMP-spiegel wordt gereguleerd door de synthesesnelheid via guanylaatcyclase en de afbraaksnelheid via cGMP-hydrolyserende fosfodiësterases (PDEs).

Vardenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5), de meest prominente PDE in het humane corpus cavernosum. Vardenafil versterkt het effect van endogeen stikstofmonoxide in het corpus cavernosum krachtig door PDE5 te remmen. Wanneer stikstofmonoxide afgegeven wordt als reactie op seksuele stimulatie, resulteert remming van PDE5 door vardenafil in hogere cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is derhalve nodig om vardenafil het gewenste therapeutische effect te laten bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat vardenafil potenter is ten opzichte van PDE5 dan ten opzichte van andere bekende fosfodiësterases (> 15-voudig ten opzichte van PDE6, > 130-voudig ten opzichte van PDE1, > 300-voudig ten opzichte van PDE11, and > 1000-voudig ten opzichte van PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 en PDE10).

In een penis-plethysmografie (RigiScan)-studie gaf 20 mg vardenafil bij sommige mannen al 15 minuten na inname erecties voldoende voor penetratie (60% stijfheid volgens RigiScan). Over het geheel werd de respons op vardenafil bij deze proefpersonen in vergelijking met placebo 25 minuten na inname statistisch significant.

Vardenafil veroorzaakt geringe en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, die in de meerderheid van de gevallen niet leidt tot klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk in liggende positie na inname van 20 mg en 40 mg vardenafil was 6,9 mm Hg bij 20 mg en 4,3 mm Hg bij 40 mg vardenafil, in vergelijking tot placebo. Deze effecten zijn consistent met de vaatverwijdende effecten van PDE5-remmers en worden mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in cellen in het gladde spierweefsel. Enkelvoudige en meervoudige orale doses vardenafil tot 40 mg veroorzaakten geen klinisch relevante veranderingen in het ECG van gezonde mannelijke vrijwilligers.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie bij 59 gezonde mannen, waarbij steeds een eenmalige dosis werd gegeven, werden de effecten van vardenafil (10 mg en 80 mg), sildenafil (50 mg en 400 mg) en placebo op het QT-interval vergeleken.

Moxifloxacin (400 mg) was meegenomen als actieve interne controle. De effecten op het QT-interval werden één uur na dosering (gemiddelde  $T_{max}$  voor vardenafil) gemeten. De primaire doelstelling van deze studie was uit te sluiten dat een eenmalige orale dosis van 80 mg vardenafil een effect heeft groter dan 10 msec op het QTc-interval in vergelijking met een placebo (d.w.z. om het ontbreken van een effect aan te tonen) gemeten aan de verandering in Fridericia's correctieformule ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ten opzichte van de baseline op het tijdstip één uur na inname. De resultaten voor vardenafil lieten een QTc-verlenging (Fridericia) zien van 8 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 6-9) en 10 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo en een QT<sub>ci</sub>-verlenging van 4 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 3-6) en 6 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 4-7) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo, één uur na inname. Bij  $T_{max}$  lag alleen de gemiddelde QTcF-verandering voor 80 mg vardenafil buiten de voor de studie vastgestelde grens (gemiddeld 10 msec, 90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11). Bij gebruik van de formules waarin voor individuen wordt gecorrigeerd lag er geen waarde buiten de grens. In een aparte post-marketingstudie met 44 gezonde vrijwilligers werden eenmalig doses van 10 mg vardenafil of 50 mg sildenafil gelijktijdig toegediend met 400 mg gatifloxacin, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT. Zowel vardenafil als sildenafil vertoonden een stijging van Fridericia QTc-effect van 4 msec (vardenafil) en 5 msec (sildenafil) vergeleken met elk geneesmiddel afzonderlijk. Het daadwerkelijke klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend.

#### Meer informatie over klinisch onderzoek

Tijdens klinisch onderzoek is vardenafil toegediend aan meer dan 3750 mannen van 18-89 jaar met erectiestoornissen waarvan velen met co-morbiditeit. Meer dan 1630 patiënten zijn behandeld met Levitra gedurende zes maanden of langer. Daarvan zijn er meer dan 730 gedurende één jaar of langer behandeld. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (22%), patiënten met hoge bloeddruk (35%), diabetes mellitus (29%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (7%), chronische longziekte (5%), hyperlipidemie (22%), depressie (5%), radicale prostatectomie (9%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd in klinische onderzoeken: ouderen (> 75 jaar, 2,4%) en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3). Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ziekten van het centrale zenuwstelsel (behalve ruggenmergbeschadiging), patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, patiënten die een operatie hebben ondergaan, een trauma doorstaan of radiotherapie hebben ondergaan in het bekkengebied (behalve zenuwsparende prostatectomie), en patiënten met verminderde seksuele behoefte of met een anatomische deformatie van de penis.

In *pivotal* studies resulteerde behandeling met vardenafil in vergelijking met placebo in verbetering van de erectiele functie. Bij een klein aantal patiënten dat probeerde geslachtsgemeenschap te hebben vier à vijf uur na inname was het percentage met geslaagde penetratie en het vermogen om een erectie te behouden aanzienlijk hoger dan bij placebo.

In studies met vaste doses bij een brede populatie mannen met erectiestoornissen, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie (SEP 2) 68% (5 mg), 76% (10 mg) en 80% (20 mg) vergeleken met 49% voor placebo gedurende een studieperiode van 3 maanden. Het aandeel patiënten met het vermogen om een erectie te behouden (SEP 3) in deze brede populatie mannen met erectiestoornissen was 53% (5 mg), 63% (10 mg) en 65% (20 mg) in vergelijking tot 29% voor placebo.

In gepoolde gegevens van de belangrijkste studies naar de werkzaamheid, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie bij behandeling met vardenafil als volgt: patiënten met psychogene erectiestoornissen (77-87%), met gemengde erectiestoornissen (69-83%), met organische erectiestoornissen (64-75%), bij ouderen (52-75%), patiënten met ischemische hartziekte (70-73%), met hyperlipidemie (62-73%), met chronische longziekten (74-78%), met depressie (59-69%), en patiënten die tegelijkertijd met antihypertensiva werden behandeld (62-73%).

In een klinische studie bij patiënten met diabetes mellitus verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden, lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen

en te behouden was 61% en 49% bij 10 mg en 64% en 54% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 36% en 23% na placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met postprostatectomie patiënten verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden was 47% en 37% bij 10 mg en 48% en 34% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 22% en 10% bij placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met variabele dosering bij patiënten met ruggenmergbeschadiging, verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid, significant in vergelijking met placebo. Het aantal patiënten dat terugging naar een normale IIEF domein score ( $\geq 26$ ) was 53% voor vardenafil vergeleken met 9% voor placebo. Bij patiënten die drie maanden lang behandeld werden, waren de responspercentages voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden 76% en 59% voor vardenafil vergeleken met 41% en 22% voor placebo; deze responspercentages verschilden klinisch en statistisch significant ( $p < 0,001$ ).

De veiligheid en effectiviteit van vardenafil bleven behouden tijdens langdurige studies.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Vardenafil wordt snel geabsorbeerd waarbij maximale plasmaconcentraties bij sommige mannen al 15 minuten na orale toediening werden bereikt. Maximale plasmaconcentraties worden evenwel in 90% van de gevallen bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 15%. Na orale inname van vardenafil nemen de AUC en  $C_{max}$  nagenoeg proportioneel toe met de dosis binnen de aanbevolen doseringsrange (5-20 mg).

Wanneer vardenafil wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd (57% vet), wordt de absorptiesnelheid verminderd, met een toename van de mediane  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 20%. De AUC van vardenafil verandert niet. Na een maaltijd die 30% vet bevat, zijn de absorptiesnelheid en -hoeveelheid voor vardenafil ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  en AUC) niet veranderd in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

### Verdeling

Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state van vardenafil bedraagt 208 l, wat een aanwijzing is voor verdeling over de weefsels. Vardenafil en zijn belangrijkste circulerende metaboliet (M1) zijn in belangrijke mate plasma-eiwitgebonden (circa 95% voor vardenafil of M1). Voor zowel vardenafil als M1 is de eiwitbinding onafhankelijk van de totale concentraties van de stof.

Op grond van vardenafilbepalingen in het zaad van gezonde proefpersonen 90 minuten na toediening van vardenafil zal niet meer dan 0,00012% van de toegediende dosis aangetroffen worden in het zaad van patiënten.

### Metabolisme

Vardenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door omzetting in de lever via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate via CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen.

Bij de mens ontstaat de enige belangrijke circulerende metaboliet (M1) na desethylering van vardenafil en deze wordt verder gemetaboliseerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. Delen van M1 zijn in de systemische circulatie terug te vinden in de vorm van het glucuronide.

Metaboliet M1 vertoont een fosfodiësteraseselectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van vardenafil en een *in vitro* potentie voor fosfodiësterase type 5 van ongeveer 28% vergeleken met vardenafil, hetgeen resulteert in een bijdrage van ongeveer 7% in de werkzaamheid.

### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van vardenafil is 56 l/uur met als resultaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4-5 uur. Na orale toediening wordt vardenafil voor het grootste deel in de vorm van metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 91-95% van de toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 2-6% van de toegediende dosis).

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

De hepatische klaring van vardenafil bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was verminderd in vergelijking met gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Gemiddeld hadden oudere mannen een 52% hogere AUC en een 34% hogere  $C_{max}$  voor vardenafil dan jongere (zie rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met geringe tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-80 ml/min) was het farmacokinetische gedrag van vardenafil vergelijkbaar met dat van de controlegroep met een normale nierfunctie. Bij vrijwilligers met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de gemiddelde AUC met 21% verhoogd en de gemiddelde  $C_{max}$  met 23% verlaagd, vergeleken met vrijwilligers zonder verminderde nierfunctie. Er is geen statistisch significante correlatie waargenomen tussen creatinineklaring en vardenafil blootstelling (AUC en  $C_{max}$ ) (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil is niet bestudeerd bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.3).

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met geringe tot matig ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A en B) was de klaring van vardenafil verminderd al naar gelang van de ernst van de leverfunctiestoornis. Bij patiënten met geringe leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) waren de AUC en  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 17% en 22%, in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep. Bij patiënten met matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) was de AUC en de  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 160% en 133% in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) is niet bestudeerd (zie rubriek 4.3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

crospovidon  
magnesiumstearaat  
microkristallijne cellulose  
colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat)

Filmomhulling:

macrogol 400

hypromellose

titaandioxide (E171)

geel ijzeroxide (E172)

rood ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doordrukstrips van polypropyleen- en aluminiumfolie in doosjes met 2, 4, 8 en 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/005-008

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 6 maart 2003

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra, 20 mg filmomhulde tabletten.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 20 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten.

Ronde, oranje tabletten met een Bayerkruis aan de ene kant en “20” aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van erectiestoornissen bij volwassen mannen. Een erectiestoornis is het onvermogen om een erectie te krijgen en te houden voldoende voor een bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Levitra is seksuele prikkeling noodzakelijk.

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Gebruik bij volwassen mannen

De aanbevolen dosis is 10 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer 25 tot 60 minuten vóór de seksuele activiteit. Op grond van werkzaamheid en tolerantie kan de dosis verhoogd worden tot 20 mg of verlaagd tot 5 mg. De aanbevolen maximale dosis is 20 mg. De aanbevolen maximale doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Levitra kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Wanneer ingenomen met een vetrijke maaltijd kan het intreden van de werking vertraagd zijn (zie rubriek 5.2).

#### Gebruik bij oudere mannen

Omdat de klaring van vardenafil verminderd is bij oudere patiënten (zie rubriek 5.2) dient te worden gestart met een dosis van 5 mg. Op grond van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik bij kinderen en adolescenten

Levitra is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Levitra bij kinderen.

#### Gebruik door patiënten met een leverstoornis

Een aanvangsdosis van 5 mg dient overwogen te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh A-B). Op grond van verdraagbaarheid en werkzaamheid kan de

dosis vervolgens verhoogd worden. De aanbevolen maximale dosis bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh B) is 10 mg (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### Gebruik door patiënten met een nierstoornis

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matig verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min), dient een startdosering van 5 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis kan worden verhoogd tot 10 mg en 20 mg.

#### Gebruik door patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Bij gebruik in combinatie met CYP3A4 remmers zoals erytromycine of claritromycine mag de dosis van vardenafil niet hoger zijn dan 5 mg (zie rubriek 4.5).

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van vardenafil en nitraten of stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) ongeacht de toedieningsvorm is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Levitra is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit af te raden is (b.v. patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen [NYHA III of IV]).

De veiligheid van vardenafil is niet onderzocht bij de volgende patiëntengroepen en het gebruik is dan ook gecontra-indiceerd totdat meer informatie beschikbaar is:

- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C),
- terminale fase van nierziekte waarbij gedialyseerd moet worden,
- hypotensie (bloeddruk < 90/50 mm Hg),
- recent doorgemaakte beroerte of doorgemaakt myocardinfarct (in de afgelopen 6 maanden),
- instabiele angina en eerder vastgestelde erfelijke degeneratieve afwijkingen van de retina, zoals retinitis pigmentosa.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met de krachtige CYP3A4 remmers ketoconazol en itraconazol (orale vorm) is gecontra-indiceerd bij mannen ouder dan 75 jaar.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil met HIV-proteaseremmers zoals ritonavir en indinavir is gecontra-indiceerd, omdat dit heel krachtige remmers van CYP3A4 zijn (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis en eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Vóór aanvang van elke behandeling van erectiestoornissen dient de arts de cardiovasculaire conditie van de patiënt te onderzoeken, omdat er een zeker cardiologisch risico verbonden is aan seksuele activiteit (zie rubriek 4.3). Vardenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande daling van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 5.1). Patiënten met linker ventrikel outflow obstructie, bijv. aortastenose en idiopathische hypertrofe stenose vlak onder de aortaklep, kunnen gevoelig zijn voor de werking van vaatverwijders, dus ook voor type 5 fosfodiësterase remmers.

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met anatomische afwijking van de penis (zoals angulatie, fibrose van het corpus cavernosum of de ziekte van Peyronie) en bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van vardenafil met andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aangeraden.

Bij sommige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alfablokkeerders en vardenafil leiden tot symptomatische bloeddrukverlaging omdat beide vaatverwijders zijn. Gelijktijdig gebruik met vardenafil dient pas te worden gestart wanneer de patiënt ingesteld is op de alfablokkeerdertherapie. Bij de patiënten die stabiel ingesteld zijn op alfablokkeerdertherapie dient vardenafilbehandeling begonnen te worden in de laagst aanbevolen begindosis van 5 mg. Vardenafil mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de 2 doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5). Bij patiënten die al een optimale dosis vardenafil gebruiken, dient de alfablokkeerdertherapie met de laagste dosis te worden begonnen. Stapsgewijze verhoging van de alfablokkeerderdosis kan gepaard gaan met verdere verlaging van de bloeddruk bij patiënten die vardenafil gebruiken.

Gelijktijdig gebruik van vardenafil en krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (orale vorm) dient te worden vermeden, omdat zeer hoge plasmaconcentraties van vardenafil worden bereikt als deze geneesmiddelen worden gecombineerd (zie rubrieken 4.5 en 4.3).

Aanpassing van de vardenafil dosis kan noodzakelijk zijn wanneer matige CYP3A4 remmers zoals erytromycine en claritromycine gelijktijdig worden gegeven (zie rubrieken 4.5 en 4.2).

Waarschijnlijk zal gelijktijdige inname van grapefruit (pompelmoes) sap de plasmaconcentraties van vardenafil doen toenemen. De combinatie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Eenmalige orale doses van 10 mg en 80 mg vardenafil hebben een verlenging van het QTc-interval laten zien van gemiddeld 8 msec respectievelijk 10 msec. Een eenmalige dosis van 10 mg vardenafil gelijktijdig gegeven met 400 mg gatifloxacine, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT, liet een aanvullend QTc-effect van 4 msec zien vergeleken met elk van de geneesmiddelen afzonderlijk. Het klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend (zie rubriek 5.1). De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend en kan niet worden gegeneraliseerd naar alle patiënten onder alle omstandigheden, omdat die zal afhangen van de individuele risicofactoren en gevoeligheden, die op dat moment aanwezig kunnen zijn bij de bewuste patiënt. Geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen, waaronder vardenafil, kunnen het beste worden gemeden bij patiënten met relevante risicofactoren, zoals hypokaliëmie, congenitale QT-verlenging of gelijktijdige toediening van anti-arrhythmica uit klasse Ia (b.v. kinidine, procaïnamide) of klasse III (b.v. amiodaron, sotalol).

Visusstoornissen en gevallen van niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION) zijn gemeld in relatie met inname van Levitra en andere PDE5 remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd om in geval van plotselinge visusstoornis het gebruik van Levitra stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

*In vitro* onderzoek met humane bloedplaatjes geeft aan dat vardenafil zelf de aggregatie niet remt, maar bij hoge (super-therapeutische) concentraties de remmende werking van het stikstofmonoxide afgevendende nitroprussidenatrium op de aggregatie versterkt. Bij mensen had vardenafil alleen of in combinatie met acetylsalicylzuur geen invloed op de bloedingstijd (zie rubriek 4.5). Er is geen informatie over de veiligheid beschikbaar bij de toediening van vardenafil aan patiënten met een bloedingstoornis of een actieve maag-darmzweer. Daarom dient vardenafil slechts aan deze patiënten te worden toegediend na zorgvuldige afweging van voordelen en risico's.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Invloed van andere geneesmiddelen op vardenafil

###### *In vitro onderzoek*

Vardenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door leverenzymen via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen. Daarom kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van vardenafil verminderen.

###### *In vivo onderzoek*

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer indinavir (800 mg driemaal daags), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (10 mg) resulteerde in een 16-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 7-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van vardenafil verlaagd tot ongeveer 4% van de maximale plasmaspiegel van vardenafil ( $C_{max}$ ).

Gelijktijdige toediening van vardenafil met ritonavir (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 13-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil en een 49-voudige toename van de  $AUC_{0-24}$  van vardenafil indien gelijktijdig toegediend met vardenafil 5 mg. De interactie is een gevolg van blokkering van het hepatische metabolisme van Levitra door ritonavir, een zeer krachtige CYP3A4 remmer, die ook CYP2C9 remt. Ritonavir verlengde de halfwaardetijd van Levitra significant tot 25,7 uur (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg), een krachtige CYP3A4 remmer, met vardenafil (5 mg) resulteerde in een 10-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 4-voudige toename van de  $C_{max}$  van vardenafil (zie rubriek 4.4).

Hoewel specifieke interactiestudies niet uitgevoerd zijn, kan het gelijktijdige gebruik van andere krachtige CYP3A4 remmers (zoals itraconazol) naar verwachting plasmaspiegels voor vardenafil opleveren die vergelijkbaar zijn met die voor ketoconazol. Gelijktijdig gebruik van vardenafil met krachtige CYP3A4 remmers zoals itraconazol en ketoconazol (oraal gebruik) dient te worden vermeden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij mannen ouder dan 75 jaar is het gelijktijdige gebruik van vardenafil met itraconazol of ketoconazol gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van erytromycine (500 mg driemaal daags), een CYP3A4 remmer, en vardenafil (5 mg) resulteerde in een 4-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 3-voudige toename van de  $C_{max}$ . Hoewel er geen specifieke interactiestudie is uitgevoerd, mag verwacht worden dat gelijktijdige toediening van claritromycine vergelijkbare effecten heeft op de AUC en  $C_{max}$  van vardenafil. Wanneer gebruikt in combinatie met een matige CYP3A4 remmer zoals erytromycine of claritromycine, kan aanpassing van de vardenafildosis nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Cimetidine (400 mg tweemaal daags), een niet-specifieke cytochroom P450 remmer, had geen effect op de AUC en de  $C_{max}$  van vardenafil bij gelijktijdige toediening met vardenafil (20 mg) aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap, een zwakke remmer van CYP3A4-metabolisme in de darmwand, kan aanleiding zijn tot lichte toename van de plasmaspiegels van vardenafil (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetische eigenschappen van vardenafil (20 mg) werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van de  $H_2$ -antagonist ranitidine (150 mg tweemaal daags), digoxine, warfarine, glibenclamide, alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) of enkelvoudige doses van antacida (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide).

Alhoewel niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, werd in farmacokinetische analyses van speciale patiëntengroepen geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil gevonden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen: acetylsalicylzuur, ACE-remmers, bètablokkeerders, zwakke CYP3A4 remmers, diuretica en orale antidiabetica (sulfonylurea en metformine).

#### Invloed van vardenafil op andere geneesmiddelen

Er zijn geen gegevens bekend over de interactie van vardenafil en niet-specifieke fosfodiësterasere-mmers zoals theofylline of dipyridamol.

#### *In vivo onderzoek*

In een onderzoek met 18 gezonde mannelijke proefpersonen werd geen versterking van het bloeddrukverlagende effect van nitroglycerine (0,4 mg sublinguaal) waargenomen wanneer vardenafil (10 mg) werd gegeven met verschillende tijdsintervallen vóór de nitroglycerinedosis (1 uur tot 24 uur). Vardenafil 20 mg versterkte het bloeddrukverlagende effect van sublinguaal ingenomen nitroglycerine (0,4 mg) één en vier uur na toediening van vardenafil aan gezonde proefpersonen van middelbare leeftijd. Er werd geen effect waargenomen op de bloeddruk wanneer nitroglycerine 24 uur na toediening van een eenmalige dosis 20 mg vardenafil was ingenomen. Er is echter geen informatie over de mogelijke versterking van het hypotensieve effect van nitraten door vardenafil bij patiënten en gelijktijdig gebruik is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalopener en een nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met vardenafil hebben.

Omdat monotherapie met alfablokkeerders een aanmerkelijke bloeddrukverlaging kan veroorzaken, vooral orthostatische hypotensie en syncope, werden interactiestudies uitgevoerd met vardenafil. In twee interactiestudies bij gezonde, normotensieve vrijwilligers werd na geforceerde titratie van de alfablokkeerders tamsulosine of terazosine tot hoge doses en vervolgens toevoegen van vardenafil, bij een significant aantal personen een lage bloeddruk (in enkele gevallen symptomatisch) waargenomen. Bij de proefpersonen die met terazosine behandeld waren, werd vaker hypotensie waargenomen wanneer vardenafil en terazosine gelijktijdig gegeven werden dan wanneer de toedieningen 6 uur uit elkaar lagen.

Gebaseerd op de resultaten van interactiestudies met vardenafil bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel ingesteld waren op tamsulosine- of terazosinetherapie:

- wanneer vardenafil gegeven werd in doses van 5, 10 of 20 mg tegen de achtergrond van stabiele therapie met tamsulosine was er geen symptomatische verlaging van de bloeddruk, hoewel 3 van de 21 tamsulosineproefpersonen in staande houding een voorbijgaande lage systolische bloeddruk hadden van minder dan 85 mm Hg.
- wanneer 5 mg vardenafil gelijktijdig met 5 of 10 mg terazosine werd gegeven, kreeg 1 van de 21 proefpersonen symptomatische orthostatische hypotensie. Hypotensie werd niet waargenomen wanneer de toediening van 5 mg vardenafil en terazosine 6 uur uit elkaar lagen.

Daarom dient gelijktijdige behandeling alleen begonnen te worden wanneer de patiënt stabiel is ingesteld op de alfablokkeerdertherapie. Bij patiënten die stabiel zijn ingesteld op alfablokkeerdertherapie dient met vardenafil in de laagst aanbevolen beginndosis van 5 mg begonnen te worden. Levitra mag op ieder moment met tamsulosine gegeven worden. Bij andere alfablokkeerders dient een tijdsinterval tussen de twee doseringen in acht genomen te worden wanneer vardenafil gelijktijdig wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.4).

Er werden geen significante interacties waargenomen wanneer warfarine (25 mg), dat wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, of digoxine (0,375 mg) gelijktijdig met vardenafil (20 mg) gegeven werd. De relatieve biologische beschikbaarheid van glibenclamide (3,5 mg) werd niet beïnvloed wanneer het gelijktijdig met vardenafil (20 mg) werd ingenomen. In een specifieke studie bij hypertensiepatiënten, waarin vardenafil (20 mg) gelijktijdig gegeven werd met slow release nifedipine (30 mg of 60 mg), trad een additionele verlaging op van de systolische bloeddruk in liggende positie

met 6 mm Hg en van de diastolische bloeddruk in liggende positie met 5 mm Hg, gepaard gaand met een toename in de hartfrequentie met 4 slagen per minuut.

Wanneer vardenafil (20 mg) en alcohol (gemiddelde maximale alcoholspiegel in het bloed van 73 mg/dl) samen werden ingenomen, vergrootte vardenafil de effecten van alcohol op bloeddruk en hartslag niet en de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil werden niet gewijzigd.

Vardenafil (10 mg) deed de verlenging van de bloedingstijd - veroorzaakt door (2 x 81 mg) acetylsalicylzuur - niet toenemen.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Levitra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek gedaan met vardenafil bij zwangere vrouwen.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien duizeligheid en abnormaal zien als bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek met vardenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop zij op Levitra reageren voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Meer dan 9500 patiënten hebben Levitra gebruikt tijdens klinisch onderzoek. De bijwerkingen waren doorgaans voorbijgaand en licht tot matig ernstig van aard. De meest voorkomende bijwerkingen, voorkomend bij  $\geq 10\%$  van de patiënten, zijn hoofdpijn en blozen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

Orgaansysteem	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ en < 1/10)	Soms ( $\geq 1/1000$ en < 1/100)*	Zelden ( $\geq 1/10.000$ en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid	
Psychische stoornissen				Angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid	Syncope Convulsies Vorbijgaand geheugenverlies	
Oogaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Toegenomen traanafscheiding Gezichtsstoornis (ook schitteringen) Chromatopsie Conjunctivitis Wazig zien	Verhoogde oogdruk	Niet-arterieel antrieur ischemisch oogzenuwlijden Visusstoornissen

Orgaansysteem	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100 en < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 en < 1/100)*	Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1000)*	Niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens)
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen					Plotselinge doofheid**
Hartaandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogde hartfrequentie Hartkloppingen	Angina pectoris Myocard- ischemie	Hartinfarct
Bloedvataandoe- ningen (inclusief verwante onderzoeken)	Blozen		Hypertensie Hypotensie Orthostatische hypotensie		
Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Neusverstop- ping	Dyspnoe Neusbloeding	Larynxoedeem	
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Dyspepsie Misselijkheid	Abnormale leverfunctie- testen GGTP verhoogd		
Huid- of onderhuid- aandoeningen			Fotosensitivi- teitsreactie Gezichtsoedeem Huiduitslag		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen (inclusief verwante onderzoeken)			Verhoogd creatine- fosfokinase in het bloed Spierpijn Rugpijn	Spierstijfheid	
Voortplantings- stoornissen en geslachtsorgaan- en borstaandoe- ningen				Priapisme Langere erecties (aanhoudende of pijnlijke erecties)	

\*Van de bijwerkingen die bij <1% van de patiënten zijn gemeld, zijn alleen die vermeld die bijzondere aandacht verdienen, omdat ze mogelijk geassocieerd zijn met ernstige ziekten of anderszins klinisch relevant zijn.

\*\*Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld bij een klein aantal deelnemers aan post-marketing en klinische studies bij het gebruik van PDE5 remmers, inclusief vardenafil.

Post-marketing meldingen van een ander geneesmiddel uit deze groep: bloedvataandoeningen: ernstige cardiovasculaire bijwerkingen, inclusief cerebrovasculaire bloeding, plotselinge hartdood, transient ischaemic attack, instabiele angina en ventriculaire aritmie zijn post-marketing in een tijdsafhankelijke relatie tot het gebruik van een ander geneesmiddel in deze groep gerapporteerd.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers werden enkelvoudige doses tot en met 80 mg per dag verdragen zonder het optreden van ernstige bijwerkingen.

Bij toediening van vardenafil in hogere doses en frequenter (40 mg tweemaal per dag) dan volgens het aanbevolen doseringsschema zijn gevallen van ernstige rugpijn gerapporteerd. Dit was niet geassocieerd met enige spier- of neurologische toxiciteit.

In gevallen van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen naar behoefte te worden toegepast. Nierdialyse zal de klaring van vardenafil naar verwachting niet versnellen, omdat vardenafil in hoge mate gebonden is aan plasma-eiwitten en in beperkte mate via de urine wordt uitgescheiden.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC code: G04BE09

Vardenafil is een orale therapie voor de verbetering van de erectiele functie bij mannen met erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, zoals door seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te doen toenemen.

Erectie van de penis is een hemodynamisch proces. Gedurende seksuele stimulatie wordt stikstofmonoxide afgegeven. Stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde spiegel van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP) in het corpus cavernosum. Dit resulteert vervolgens in ontspanning van gladde spieren, waardoor de toevoer van bloed in de penis kan toenemen. De cGMP-spiegel wordt gereguleerd door de synthesesnelheid via guanylaatcyclase en de afbraaksnelheid via cGMP-hydrolyserende fosfodiësterases (PDEs).

Vardenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5), de meest prominente PDE in het humane corpus cavernosum. Vardenafil versterkt het effect van endogeen stikstofmonoxide in het corpus cavernosum krachtig door PDE5 te remmen. Wanneer stikstofmonoxide afgegeven wordt als reactie op seksuele stimulatie, resulteert remming van PDE5 door vardenafil in hogere cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is derhalve nodig om vardenafil het gewenste therapeutische effect te laten bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat vardenafil potenter is ten opzichte van PDE5 dan ten opzichte van andere bekende fosfodiësterases (> 15-voudig ten opzichte van PDE6, > 130-voudig ten opzichte van PDE1, > 300-voudig ten opzichte van PDE11, and > 1000-voudig ten opzichte van PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 en PDE10).

In een penis-plethysmografie (RigiScan)-studie gaf 20 mg vardenafil bij sommige mannen al 15 minuten na inname erecties voldoende voor penetratie (60% stijfheid volgens RigiScan). Over het geheel werd de respons op vardenafil bij deze proefpersonen in vergelijking met placebo 25 minuten na inname statistisch significant.

Vardenafil veroorzaakt geringe en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, die in de meerderheid van de gevallen niet leidt tot klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk in liggende positie na inname van 20 mg en 40 mg vardenafil was 6,9 mm Hg bij 20 mg en 4,3 mm Hg bij 40 mg vardenafil, in vergelijking tot placebo. Deze effecten zijn consistent met de vaatverwijdende effecten van PDE5-remmers en worden mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in cellen in het gladde spierweefsel. Enkelvoudige en meervoudige orale doses vardenafil tot 40 mg veroorzaakten geen klinisch relevante veranderingen in het ECG van gezonde mannelijke vrijwilligers.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over studie bij 59 gezonde mannen, waarbij steeds een eenmalige dosis werd gegeven, werden de effecten van vardenafil (10 mg en 80 mg), sildenafil (50 mg en 400 mg) en placebo op het QT-interval vergeleken.

Moxifloxacin (400 mg) was meegenomen als actieve interne controle. De effecten op het QT-interval werden één uur na dosering (gemiddelde  $T_{max}$  voor vardenafil) gemeten. De primaire doelstelling van deze studie was uit te sluiten dat een eenmalige orale dosis van 80 mg vardenafil een effect heeft groter dan 10 msec op het QTc-interval in vergelijking met een placebo (d.w.z. om het ontbreken van een effect aan te tonen) gemeten aan de verandering in Fridericia's correctieformule ( $QTcF = QT/RR^{1/3}$ ) ten opzichte van de baseline op het tijdstip één uur na inname. De resultaten voor vardenafil lieten een QTc-verlenging (Fridericia) zien van 8 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 6-9) en 10 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo en een QT<sub>ci</sub>-verlenging van 4 msec (90 % betrouwbaarheidsinterval: 3-6) en 6 msec (90% betrouwbaarheidsinterval: 4-7) bij 10 mg en 80 mg vergeleken met placebo, één uur na inname. Bij  $T_{max}$  lag alleen de gemiddelde QTcF-verandering voor 80 mg vardenafil buiten de voor de studie vastgestelde grens (gemiddeld 10 msec, 90% betrouwbaarheidsinterval: 8-11). Bij gebruik van de formules waarin voor individuen wordt gecorrigeerd lag er geen waarde buiten de grens. In een aparte post-marketingstudie met 44 gezonde vrijwilligers werden eenmalig doses van 10 mg vardenafil of 50 mg sildenafil gelijktijdig toegediend met 400 mg gatifloxacin, een geneesmiddel met vergelijkbaar effect op de QT. Zowel vardenafil als sildenafil vertoonden een stijging van Fridericia QTc-effect van 4 msec (vardenafil) en 5 msec (sildenafil) vergeleken met elk geneesmiddel afzonderlijk. Het daadwerkelijke klinische gevolg van deze veranderingen in QT is onbekend.

#### Meer informatie over klinisch onderzoek

Tijdens klinisch onderzoek is vardenafil toegediend aan meer dan 3750 mannen van 18-89 jaar met erectiestoornissen waarvan velen met co-morbiditeit. Meer dan 1630 patiënten zijn behandeld met Levitra gedurende zes maanden of langer. Daarvan zijn er meer dan 730 gedurende één jaar of langer behandeld. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (22%), patiënten met hoge bloeddruk (35%), diabetes mellitus (29%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (7%), chronische longziekte (5%), hyperlipidemie (22%), depressie (5%), radicale prostatectomie (9%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd in klinische onderzoeken: ouderen (> 75 jaar, 2,4%) en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3). Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met ziekten van het centrale zenuwstelsel (behalve ruggenmergbeschadiging), patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, patiënten die een operatie hebben ondergaan, een trauma doorstaan of radiotherapie hebben ondergaan in het bekkengebied (behalve zenuwsparende prostatectomie), en patiënten met verminderde seksuele behoefte of met een anatomische deformatie van de penis.

In *pivotal* studies resulteerde behandeling met vardenafil in vergelijking met placebo in verbetering van de erectiele functie. Bij een klein aantal patiënten dat probeerde geslachtsgemeenschap te hebben vier à vijf uur na inname was het percentage met geslaagde penetratie en het vermogen om een erectie te behouden aanzienlijk hoger dan bij placebo.

In studies met vaste doses bij een brede populatie mannen met erectiestoornissen, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie (SEP 2) 68% (5 mg), 76% (10 mg) en 80% (20 mg) vergeleken met 49% voor placebo gedurende een studieperiode van 3 maanden. Het aandeel patiënten met het vermogen om een erectie te behouden (SEP 3) in deze brede populatie mannen met erectiestoornissen was 53% (5 mg), 63% (10 mg) en 65% (20 mg) in vergelijking tot 29% voor placebo.

In gepoolde gegevens van de belangrijkste studies naar de werkzaamheid, was het aandeel patiënten met een geslaagde penetratie bij behandeling met vardenafil als volgt: patiënten met psychogene erectiestoornissen (77-87%), met gemengde erectiestoornissen (69-83%), met organische erectiestoornissen (64-75%), bij ouderen (52-75%), patiënten met ischemische hartziekte (70-73%), met hyperlipidemie (62-73%), met chronische longziekten (74-78%), met depressie (59-69%), en patiënten die tegelijkertijd met antihypertensiva werden behandeld (62-73%).

In een klinische studie bij patiënten met diabetes mellitus verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden, lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen

en te behouden was 61% en 49% bij 10 mg en 64% en 54% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 36% en 23% na placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met postprostatectomie patiënten verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij vardenafildoses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden was 47% en 37% bij 10 mg en 48% en 34% bij 20 mg vardenafil vergeleken met 22% en 10% bij placebo bij patiënten die drie maanden behandeld waren.

In een klinische studie met variabele dosering bij patiënten met ruggenmergbeschadiging, verbeterden de erectiele functie-domein score, het vermogen om een erectie te verkrijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid, significant in vergelijking met placebo. Het aantal patiënten dat terugging naar een normale IIEF domein score ( $\geq 26$ ) was 53% voor vardenafil vergeleken met 9% voor placebo. Bij patiënten die drie maanden lang behandeld werden, waren de responspercentages voor het vermogen een erectie te verkrijgen en te behouden 76% en 59% voor vardenafil vergeleken met 41% en 22% voor placebo; deze responspercentages verschilden klinisch en statistisch significant ( $p < 0,001$ ).

De veiligheid en effectiviteit van vardenafil bleven behouden tijdens langdurige studies.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Vardenafil wordt snel geabsorbeerd waarbij maximale plasmaconcentraties bij sommige mannen al 15 minuten na orale toediening werden bereikt. Maximale plasmaconcentraties worden evenwel in 90% van de gevallen bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 15%. Na orale inname van vardenafil nemen de AUC en  $C_{max}$  nagenoeg proportioneel toe met de dosis binnen de aanbevolen doseringsrange (5-20 mg).

Wanneer vardenafil wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd (57% vet), wordt de absorptiesnelheid verminderd, met een toename van de mediane  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 20%. De AUC van vardenafil verandert niet. Na een maaltijd die 30% vet bevat, zijn de absorptiesnelheid en -hoeveelheid voor vardenafil ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$  en AUC) niet veranderd in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

### Verdeling

Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state van vardenafil bedraagt 208 l, wat een aanwijzing is voor verdeling over de weefsels. Vardenafil en zijn belangrijkste circulerende metaboliet (M1) zijn in belangrijke mate plasma-eiwitgebonden (circa 95% voor vardenafil of M1). Voor zowel vardenafil als M1 is de eiwitbinding onafhankelijk van de totale concentraties van de stof.

Op grond van vardenafilbepalingen in het zaad van gezonde proefpersonen 90 minuten na toediening van vardenafil zal niet meer dan 0,00012% van de toegediende dosis aangetroffen worden in het zaad van patiënten.

### Metabolisme

Vardenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door omzetting in de lever via cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 en in mindere mate via CYP3A5 en CYP2C iso-enzymen.

Bij de mens ontstaat de enige belangrijke circulerende metaboliet (M1) na desethylering van vardenafil en deze wordt verder gemetaboliseerd met een plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. Delen van M1 zijn in de systemische circulatie terug te vinden in de vorm van het glucuronide.

Metaboliet M1 vertoont een fosfodiësteraseselectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van vardenafil en een *in vitro* potentie voor fosfodiësterase type 5 van ongeveer 28% vergeleken met vardenafil, hetgeen resulteert in een bijdrage van ongeveer 7% in de werkzaamheid.

### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van vardenafil is 56 l/uur met als resultaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4-5 uur. Na orale toediening wordt vardenafil voor het grootste deel in de vorm van metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 91-95% van de toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 2-6% van de toegediende dosis).

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

De hepatische klaring van vardenafil bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was verminderd in vergelijking met gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Gemiddeld hadden oudere mannen een 52% hogere AUC en een 34% hogere  $C_{max}$  voor vardenafil dan jongere (zie rubriek 4.2).

#### Nierfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met geringe tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-80 ml/min) was het farmacokinetische gedrag van vardenafil vergelijkbaar met dat van de controlegroep met een normale nierfunctie. Bij vrijwilligers met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de gemiddelde AUC met 21% verhoogd en de gemiddelde  $C_{max}$  met 23% verlaagd, vergeleken met vrijwilligers zonder verminderde nierfunctie. Er is geen statistisch significante correlatie waargenomen tussen creatinineklaring en vardenafil blootstelling (AUC en  $C_{max}$ ) (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil is niet bestudeerd bij dialysepatiënten (zie rubriek 4.3).

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met geringe tot matig ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A en B) was de klaring van vardenafil verminderd al naar gelang van de ernst van de leverfunctiestoornis. Bij patiënten met geringe leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) waren de AUC en  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 17% en 22%, in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep. Bij patiënten met matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) was de AUC en de  $C_{max}$  toegenomen met respectievelijk 160% en 133% in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardenafil bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C) is niet bestudeerd (zie rubriek 4.3).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

crospovidon  
magnesiumstearaat  
microkristallijne cellulose  
colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat)

Filmomhulling:

macrogol 400

hypromellose

titaandioxide (E171)

geel ijzeroxide (E172)

rood ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doordrukstrips van polypropyleen- en aluminiumfolie in doosjes met 2, 4, 8 en 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/009-012

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 6 maart 2003

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING  
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Duitsland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 5 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 5 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/001 – 2 tabletten  
EU/1/03/248/002 – 4 tabletten  
EU/1/03/248/003 – 8 tabletten  
EU/1/03/248/004 – 12 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Chargenr {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Levitra 5 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 5 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Chargenr: {nummer}

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 10 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 10 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/005 – 2 tabletten  
EU/1/03/248/006 – 4 tabletten  
EU/1/03/248/007 – 8 tabletten  
EU/1/03/248/008 – 12 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Chargenr {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Levitra 10 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 10 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Chargenr {nummer}

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 20 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 20 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG,  
D-51368 Leverkusen,  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/03/248/009 – 2 tabletten  
EU/1/03/248/010 – 4 tabletten  
EU/1/03/248/011 – 8 tabletten  
EU/1/03/248/012 – 12 tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Chargenr {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Levitra 20 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levitra 20 mg filmomhulde tabletten  
vardenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Chargenr {nummer}

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Levitra 5 mg filmomhulde tabletten Vardenafil

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Levitra en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Levitra inneemt
3. Hoe wordt Levitra ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Levitra
6. Aanvullende informatie

## **1. WAT IS LEVITRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Levitra behoort tot een groep geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van problemen bij het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornissen).

#### **Wat zijn erectiestoornissen**

Ten minste één op de tien mannen heeft wel eens problemen bij het krijgen of het behouden van een erectie. Er kunnen fysieke of psychische oorzaken zijn, of een combinatie van beide. Wat de oorzaak ook mag zijn, door spier- en bloedvatveranderingen blijft er niet genoeg bloed in de penis om deze stijf te maken en te houden.

#### **Hoe werkt Levitra**

Levitra werkt alleen als u seksueel wordt geprikkeld. Het vermindert de werking van een natuurlijke chemische stof in het lichaam die de erectie laat verdwijnen. Door Levitra kan een erectie lang genoeg duren voor een bevredigende geslachtsgemeenschap.

## **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LEVITRA INNEEMT**

#### **Neem Levitra niet in**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor vardenafil of voor één van de andere bestanddelen van Levitra. Zie de samenstelling in rubriek 6. Overgevoeligheidsverschijnselen kunnen zijn: uitslag, jeuk, gezwollen gezicht of lippen en kortademigheid.
- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten, zoals glyceroltrinitraat, voor behandeling van angina pectoris, of geneesmiddelen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet. Bij gebruik van deze geneesmiddelen samen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen.
- als u ritonavir of indinavir gebruikt, geneesmiddelen tegen HIV
- als u ouder bent dan 75 jaar en ketoconazol of itraconazol gebruikt, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- als u ernstige hart- of leverproblemen hebt
- wanneer u nierdialyse ondergaat
- wanneer u recentelijk een beroerte of hartaanval hebt gehad
- wanneer u een lage bloeddruk heeft of had

- als in uw familie eerder een degeneratieve oogziekte is waargenomen (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit een aandoening heeft gehad waarbij verlies van het gezichtsvermogen optrad als gevolg van schade aan de oogzenuw door onvoldoende bloedtoevoer, bekend als niet-arterieel ischemisch oogzenuwlijden (NAION).

### **Wees extra voorzichtig met Levitra**

- als u hartproblemen hebt. Het kan gevaarlijk voor u zijn om seks te hebben.
- als u lijdt aan een onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen) of een erfelijke hartziekte hebt die invloed heeft op het electrocardiogram (hartfilmpje)
- als u een lichamelijke aandoening hebt die invloed heeft op de vorm van de penis. Dit kunnen aandoeningen zijn zoals angulatie, ziekte van Peyronie of fibrose van het corpus cavernosum.
- als u een ziekte hebt die erecties kan veroorzaken die niet overgaan (priapisme). Dit zijn ondermeer sikkelcelanemie, multipel myeloom en leukemie.
- wanneer u een maagzweer hebt (ook wel maag-darmzweer genoemd)
- wanneer u een bloedingsstoornis hebt (zoals hemofilie)
- als u andere middelen voor erectiestoornissen gebruikt
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan de inname van Levitra en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Levitra is alleen bestemd voor mannen van 18 jaar en ouder**

Het is niet bestemd voor vrouwen, kinderen en mannen onder de 18.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Levitra zal normaal goed met de meeste geneesmiddelen kunnen worden gebruikt. Maar bij sommige geneesmiddelen kunnen problemen ontstaan, in het bijzonder bij:

- nitraten, geneesmiddelen tegen angina, of stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen zoals kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol
- ritonavir of indinavir, geneesmiddelen tegen HIV. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- ketoconazol of itraconazol, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- erytromycine of claritromycine, macrolide antibiotica
- alfablokkeerders, een soort geneesmiddelen dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen of een vergroting van de prostaat (zoals benigne prostaathyperplasie).

### **Gebruik van Levitra met voedsel en drank**

- U kunt Levitra met of zonder voedsel innemen - maar bij voorkeur niet na een zware of vetrijke maaltijd, omdat dit het begin van de werking kan uitstellen.
- Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) als u Levitra gebruikt. Dit kan invloed hebben op de werking van het geneesmiddel.
- Alcoholische dranken kunnen erectiestoornissen verergeren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Levitra is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Levitra kan bij sommige mensen duizeligheid veroorzaken of het gezichtsvermogen beïnvloeden.

Wanneer u zich duizelig voelt of wanneer u minder goed ziet na gebruik van Levitra, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines.

### 3. HOE WORDT LEVITRA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Levitra nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 10 mg.

Neem een Levitra tablet in ongeveer 25 tot 60 minuten vóór seksuele activiteit. Door seksuele prikkeling kunt u een erectie hebben na ongeveer 25 minuten tot 4-5 uur na het innemen van Levitra.

- Slik één tablet door met een glas water.
- Gebruik Levitra niet vaker dan eenmaal per dag.

Informeer uw arts als u denkt dat Levitra te sterk of niet sterk genoeg werkt. Hij of zij kan een andere dosis voorstellen, afhankelijk van hoe goed het bij u werkt.

#### **Wat u moet doen als u meer van Levitra heeft ingenomen dan u zou mogen**

Mannen die teveel Levitra innemen, kunnen last krijgen van meer bijwerkingen en ernstige rugpijn krijgen. Als u meer Levitra inneemt dan u is voorgeschreven, licht dan uw arts in.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Levitra bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste effecten zijn mild tot matig. De kans op het krijgen van een bijwerking wordt in de volgende categorieën beschreven:

#### **Zeer vaak**

*(komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- hoofdpijn
- blozen

#### **Vaak**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)*

- spijsverteringsstoornis
- zich ziek voelen (misselijk)
- duizeligheid
- verstopte neus of loopneus

#### **Soms**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)*

- gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- hoge of lage bloeddruk
- rug- of spierpijn
- effect op het gezichtsvermogen
- bloeddorlopen of waterige ogen
- huiduitslag
- slaperigheid
- invloed op de uitkomst van bloedonderzoek om de leverfunctie te controleren
- verhoogd spierenzym in het bloed (creatinefosfokinase)
- ademnood
- snelle hartslag of bonzend hart
- bloedneus
- gezichtszwelling

#### **Zelden**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)*

- flauwvallen
- spierstijfheid

- verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- aanhoudende of pijnlijke erecties
- allergische reacties
- effect op het hart (zoals angina)
- angst
- zwelling in de keel
- tijdelijk geheugenverlies
- convulsies

Gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente gezichtsvermindering of gezichtsverlies aan één of beide ogen is ervaren door patiënten.

Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

## 5. HOE BEWAART U LEVITRA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Levitra niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Levitra

- Het werkzame bestanddeel is vardenafil. Elke tablet bevat 5 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).
- De andere bestanddelen van de tablet zijn:  
Tabletkern: cros повідон, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat).  
Filmomhulling: macrogol 400, hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Levitra er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Levitra 5 mg filmomhulde tabletten zijn oranje met aan de ene kant het Bayerkruis en aan de andere kant de sterkte (5). De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bayer AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Fabrikant: Bayer HealthCare AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 81 401 01

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.: +36-1-487-4100

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: +420 2 22001111

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45-23 50 00

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 6676900  
Estonia@GSK.com

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: +4021 3028 208

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 1 58 14 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (0)2 48261111

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Suomi/Finland**

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0)8 580 223 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"  
Tel: +370 5 264 90 00

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Levitra 10 mg filmomhulde tabletten Vardenafil

#### Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Levitra en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Levitra inneemt
3. Hoe wordt Levitra ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Levitra
6. Aanvullende informatie

## 1. WAT IS LEVITRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Levitra behoort tot een groep geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van problemen bij het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornissen).

#### Wat zijn erectiestoornissen

Ten minste één op de tien mannen heeft wel eens problemen bij het krijgen of het behouden van een erectie. Er kunnen fysieke of psychische oorzaken zijn, of een combinatie van beide. Wat de oorzaak ook mag zijn, door spier- en bloedvatveranderingen blijft er niet genoeg bloed in de penis om deze stijf te maken en te houden.

#### Hoe werkt Levitra

Levitra werkt alleen als u seksueel wordt geprikkeld. Het vermindert de werking van een natuurlijke chemische stof in het lichaam die de erectie laat verdwijnen. Door Levitra kan een erectie lang genoeg duren voor een bevredigende geslachtsgemeenschap.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LEVITRA INNEEMT

#### Neem Levitra niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor vardenafil of voor één van de andere bestanddelen van Levitra. Zie de samenstelling in rubriek 6. Overgevoeligheidsverschijnselen kunnen zijn: uitslag, jeuk, gezwollen gezicht of lippen en kortademigheid.
- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten, zoals glyceroltrinitraat, voor behandeling van angina pectoris, of geneesmiddelen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet. Bij gebruik van deze geneesmiddelen samen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen.
- als u ritonavir of indinavir gebruikt, geneesmiddelen tegen HIV
- als u ouder bent dan 75 jaar en ketoconazol of itraconazol gebruikt, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- als u ernstige hart- of leverproblemen hebt
- wanneer u nierdialyse ondergaat
- wanneer u recentelijk een beroerte of hartaanval hebt gehad
- wanneer u een lage bloeddruk heeft of had

- als in uw familie eerder een degeneratieve oogziekte is waargenomen (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit een aandoening heeft gehad waarbij verlies van het gezichtsvermogen optrad als gevolg van schade aan de oogzenuw door onvoldoende bloedtoevoer, bekend als niet-arterieel ischemisch oogzenuwlijden (NAION).

### **Wees extra voorzichtig met Levitra**

- als u hartproblemen hebt. Het kan gevaarlijk voor u zijn om seks te hebben.
- als u lijdt aan een onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen) of een erfelijke hartziekte hebt die invloed heeft op het electrocardiogram (hartfilmpje)
- als u een lichamelijke aandoening hebt die invloed heeft op de vorm van de penis. Dit kunnen aandoeningen zijn zoals angulatie, ziekte van Peyronie of fibrose van het corpus cavernosum.
- als u een ziekte hebt die erecties kan veroorzaken die niet overgaan (priapisme). Dit zijn ondermeer sikkelcelanemie, multipel myeloom en leukemie.
- wanneer u een maagzweer hebt (ook wel maag-darmzweer genoemd)
- wanneer u een bloedingsstoornis hebt (zoals hemofilie)
- als u andere middelen voor erectiestoornissen gebruikt
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan de inname van Levitra en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Levitra is alleen bestemd voor mannen van 18 jaar en ouder**

Het is niet bestemd voor vrouwen, kinderen en mannen onder de 18.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Levitra zal normaal goed met de meeste geneesmiddelen kunnen worden gebruikt. Maar bij sommige geneesmiddelen kunnen problemen ontstaan, in het bijzonder bij:

- nitraten, geneesmiddelen tegen angina, of stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”). Bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen zoals kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol
- ritonavir of indinavir, geneesmiddelen tegen HIV. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- ketoconazol of itraconazol, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- erytromycine of claritromycine, macrolide antibiotica
- alfablokkeerders, een soort geneesmiddelen dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen of een vergroting van de prostaat (zoals benigne prostaathyperplasie).

### **Gebruik van Levitra met voedsel en drank**

- U kunt Levitra met of zonder voedsel innemen - maar bij voorkeur niet na een zware of vetrijke maaltijd, omdat dit het begin van de werking kan uitstellen.
- Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) als u Levitra gebruikt. Dit kan invloed hebben op de werking van het geneesmiddel.
- Alcoholische dranken kunnen erectiestoornissen verergeren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Levitra is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Levitra kan bij sommige mensen duizeligheid veroorzaken of het gezichtsvermogen beïnvloeden.

Wanneer u zich duizelig voelt of wanneer u minder goed ziet na gebruik van Levitra, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines.

### 3. HOE WORDT LEVITRA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Levitra nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 10 mg.

Neem een Levitra tablet in ongeveer 25 tot 60 minuten vóór seksuele activiteit. Door seksuele prikkeling kunt u een erectie hebben na ongeveer 25 minuten tot 4-5 uur na het innemen van Levitra.

- Slik één tablet door met een glas water.
- Gebruik Levitra niet vaker dan eenmaal per dag.

Informeer uw arts als u denkt dat Levitra te sterk of niet sterk genoeg werkt. Hij of zij kan een andere dosis voorstellen, afhankelijk van hoe goed het bij u werkt.

#### **Wat u moet doen als u meer van Levitra heeft ingenomen dan u zou mogen**

Mannen die teveel Levitra innemen, kunnen last krijgen van meer bijwerkingen en ernstige rugpijn krijgen. Als u meer Levitra inneemt dan u is voorgeschreven, licht dan uw arts in.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Levitra bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste effecten zijn mild tot matig. De kans op het krijgen van een bijwerking wordt in de volgende categorieën beschreven:

#### **Zeer vaak**

*(komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- hoofdpijn
- blozen

#### **Vaak**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)*

- spijsverteringsstoornis
- zich ziek voelen (misselijk)
- duizeligheid
- verstopte neus of loopneus

#### **Soms**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)*

- gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- hoge of lage bloeddruk
- rug- of spierpijn
- effect op het gezichtsvermogen
- bloeddoorlopen of waterige ogen
- huiduitslag
- slaperigheid
- invloed op de uitkomst van bloedonderzoek om de leverfunctie te controleren
- verhoogd spierenzym in het bloed (creatinefosfokinase)
- ademnood
- snelle hartslag of bonzend hart
- bloedneus
- gezichtszwelling

#### **Zelden**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)*

- flauwvallen
- spierstijfheid

- verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- aanhoudende of pijnlijke erecties
- allergische reacties
- effect op het hart (zoals angina)
- angst
- zwelling in de keel
- tijdelijk geheugenverlies
- convulsies

Gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente gezichtsvermindering of gezichtsverlies aan één of beide ogen is ervaren door patiënten.

Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

## 5. HOE BEWAART U LEVITRA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Levitra niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Levitra

- Het werkzame bestanddeel is vardenafil. Elke tablet bevat 10 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).
- De andere bestanddelen van de tablet zijn:  
Tabletkern: cros повідon, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat).  
Filmomhulling: macrogol 400, hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Levitra er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Levitra 10 mg filmomhulde tabletten zijn oranje met aan de ene kant het Bayerkruis en aan de andere kant de sterkte (10). De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bayer AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Fabrikant: Bayer HealthCare AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 81 401 01

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.: +36-1-487-4100

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: +420 2 22001111

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45-23 50 00

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 6676900  
Estonia@GSK.com

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: +4021 3028 208

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 1 58 14 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (0)2 48261111

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Suomi/Finland**

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0)8 580 223 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"  
Tel: +370 5 264 90 00

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Levitra 20 mg filmomhulde tabletten Vardenafil

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is Levitra en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Levitra inneemt
3. Hoe wordt Levitra ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Levitra
6. Aanvullende informatie

## **1. WAT IS LEVITRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

Levitra behoort tot een groep geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van problemen bij het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornissen).

#### **Wat zijn erectiestoornissen**

Ten minste één op de tien mannen heeft wel eens problemen bij het krijgen of het behouden van een erectie. Er kunnen fysieke of psychische oorzaken zijn, of een combinatie van beide. Wat de oorzaak ook mag zijn, door spier- en bloedvatveranderingen blijft er niet genoeg bloed in de penis om deze stijf te maken en te houden.

#### **Hoe werkt Levitra**

Levitra werkt alleen als u seksueel wordt geprikkeld. Het vermindert de werking van een natuurlijke chemische stof in het lichaam die de erectie laat verdwijnen. Door Levitra kan een erectie lang genoeg duren voor een bevredigende geslachtsgemeenschap.

## **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LEVITRA INNEEMT**

#### **Neem Levitra niet in**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor vardenafil of voor één van de andere bestanddelen van Levitra. Zie de samenstelling in rubriek 6. Overgevoeligheidsverschijnselen kunnen zijn: uitslag, jeuk, gezwollen gezicht of lippen en kortademigheid.
- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten, zoals glyceroltrinitraat, voor behandeling van angina pectoris, of geneesmiddelen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet. Bij gebruik van deze geneesmiddelen samen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen.
- als u ritonavir of indinavir gebruikt, geneesmiddelen tegen HIV
- als u ouder bent dan 75 jaar en ketoconazol of itraconazol gebruikt, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- als u ernstige hart- of leverproblemen hebt
- wanneer u nierdialyse ondergaat
- wanneer u recentelijk een beroerte of hartaanval hebt gehad
- wanneer u een lage bloeddruk heeft of had

- als in uw familie eerder een degeneratieve oogziekte is waargenomen (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit een aandoening heeft gehad waarbij verlies van het gezichtsvermogen optrad als gevolg van schade aan de oogzenuw door onvoldoende bloedtoevoer, bekend als niet-arterieel ischemisch oogzenuwlijden (NAION).

### **Wees extra voorzichtig met Levitra**

- als u hartproblemen hebt. Het kan gevaarlijk voor u zijn om seks te hebben.
- als u lijdt aan een onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen) of een erfelijke hartziekte hebt die invloed heeft op het electrocardiogram (hartfilmpje)
- als u een lichamelijke aandoening hebt die invloed heeft op de vorm van de penis. Dit kunnen aandoeningen zijn zoals angulatie, ziekte van Peyronie of fibrose van het corpus cavernosum.
- als u een ziekte hebt die erecties kan veroorzaken die niet overgaan (priapisme). Dit zijn ondermeer sikkelcelanemie, multipel myeloom en leukemie.
- wanneer u een maagzweer hebt (ook wel maag-darmzweer genoemd)
- wanneer u een bloedingsstoornis hebt (zoals hemofilie)
- als u andere middelen voor erectiestoornissen gebruikt
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan de inname van Levitra en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Levitra is alleen bestemd voor mannen van 18 jaar en ouder**

Het is niet bestemd voor vrouwen, kinderen en mannen onder de 18.

### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Levitra zal normaal goed met de meeste geneesmiddelen kunnen worden gebruikt. Maar bij sommige geneesmiddelen kunnen problemen ontstaan, in het bijzonder bij:

- nitraten, geneesmiddelen tegen angina, of stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met Levitra kan uw bloeddruk aanzienlijk veranderen. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen zoals kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol
- ritonavir of indinavir, geneesmiddelen tegen HIV. *Praat eerst met een arts voordat u Levitra inneemt.*
- ketoconazol of itraconazol, geneesmiddelen tegen schimmelinfecties
- erytromycine of claritromycine, macrolide antibiotica
- alfablokkeerders, een soort geneesmiddelen dat wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen of een vergroting van de prostaat (zoals benigne prostaathyperplasie).

### **Gebruik van Levitra met voedsel en drank**

- U kunt Levitra met of zonder voedsel innemen - maar bij voorkeur niet na een zware of vetrijke maaltijd, omdat dit het begin van de werking kan uitstellen.
- Drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) als u Levitra gebruikt. Dit kan invloed hebben op de werking van het geneesmiddel.
- Alcoholische dranken kunnen erectiestoornissen verergeren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Levitra is niet bestemd voor gebruik door vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Levitra kan bij sommige mensen duizeligheid veroorzaken of het gezichtsvermogen beïnvloeden.

Wanneer u zich duizelig voelt of wanneer u minder goed ziet na gebruik van Levitra, rij dan niet en gebruik geen gereedschap of machines.

### 3. HOE WORDT LEVITRA INGENOMEN

Volg bij het innemen van Levitra nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 10 mg.

Neem een Levitra tablet in ongeveer 25 tot 60 minuten vóór seksuele activiteit. Door seksuele prikkeling kunt u een erectie hebben na ongeveer 25 minuten tot 4-5 uur na het innemen van Levitra.

- Slik één tablet door met een glas water.
- Gebruik Levitra niet vaker dan eenmaal per dag.

Informeer uw arts als u denkt dat Levitra te sterk of niet sterk genoeg werkt. Hij of zij kan een andere dosis voorstellen, afhankelijk van hoe goed het bij u werkt.

#### **Wat u moet doen als u meer van Levitra heeft ingenomen dan u zou mogen**

Mannen die teveel Levitra innemen, kunnen last krijgen van meer bijwerkingen en ernstige rugpijn krijgen. Als u meer Levitra inneemt dan u is voorgeschreven, licht dan uw arts in.

### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Levitra bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt. De meeste effecten zijn mild tot matig. De kans op het krijgen van een bijwerking wordt in de volgende categorieën beschreven:

#### **Zeer vaak**

*(komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- hoofdpijn
- blozen

#### **Vaak**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)*

- spijsverteringsstoornis
- zich ziek voelen (misselijk)
- duizeligheid
- verstopte neus of loopneus

#### **Soms**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)*

- gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- hoge of lage bloeddruk
- rug- of spierpijn
- effect op het gezichtsvermogen
- bloeddoorlopen of waterige ogen
- huiduitslag
- slaperigheid
- invloed op de uitkomst van bloedonderzoek om de leverfunctie te controleren
- verhoogd spierenzym in het bloed (creatinefosfokinase)
- ademnood
- snelle hartslag of bonzend hart
- bloedneus
- gezichtszwelling

#### **Zelden**

*(komt voor bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)*

- flauwvallen
- spierstijfheid

- verhoogde druk in het oog (glaucoom)
- aanhoudende of pijnlijke erecties
- allergische reacties
- effect op het hart (zoals angina)
- angst
- zwelling in de keel
- tijdelijk geheugenverlies
- convulsies

Gedeeltelijke, plotselinge, tijdelijke of permanente gezichtsvermindering of gezichtsverlies aan één of beide ogen is ervaren door patiënten.

Plotselinge vermindering of verlies van gehoor is gemeld.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

## 5. HOE BEWAART U LEVITRA

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Levitra niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Levitra

- Het werkzame bestanddeel is vardenafil. Elke tablet bevat 20 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).
- De andere bestanddelen van de tablet zijn:  
Tabletkern: cros повідon, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat).  
Filmomhulling: macrogol 400, hypromellose, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Levitra er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Levitra 20 mg filmomhulde tabletten zijn oranje met aan de ene kant het Bayerkruis en aan de andere kant de sterkte (20). De tabletten worden geleverd in een blisterverpakking met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Bayer AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Fabrikant: Bayer HealthCare AG, D-51368, Leverkusen, Duitsland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел.: +359 02 81 401 01

**Magyarország**

Bayer Hungária Kft.  
Tel.: +36-1-487-4100

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: +420 2 22001111

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45-23 50 00

**Nederland**

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Norge**

Bayer AS  
Tlf:+47 24 11 18 00

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 6676900  
Estonia@GSK.com

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30 210 618 75 00

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel.: +48-22-572 35 00

**España**

Química Farmacéutica Bayer S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**Portugal**

Bayer Portugal S.A.  
Tel: +351-21-416 42 00

**France**

Bayer Santé  
Tél: +33-3 - 20 20 80 80

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: +4021 3028 208

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386 1 58 14 400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 70 00

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (0)2 48261111

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-397 81

**Suomi/Finland**

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma  
Puh/Tel: +358-20 785 21

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 74 77 47

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46 (0)8 580 223 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: +371-67312687

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1635-563000

**Lietuva**

UAB "GlaxoSmithKline Lietuva"  
Tel: +370 5 264 90 00

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>