

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

Vardenafil Accord 5 mg, filmomhulde tabletten  
Vardenafil Accord 10 mg, filmomhulde tabletten  
Vardenafil Accord 20 mg, filmomhulde tabletten

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

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg vardenafil (als hydrochloridetrihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Vardenafil Accord 5 mg: Beige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 5,5 mm in doorsnede met de inscriptie 'FA1' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

Vardenafil Accord 10 mg: Beige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 6,8 mm in doorsnede met de inscriptie 'FA2' aan de ene zijde en effen aan de andere zijde.

Vardenafil Accord 20 mg: Beige, ronde, dubbelbolle filmomhulde tabletten van ongeveer 8,9 mm in doorsnede met de inscriptie 'FA3' aan de ene zijde en effen 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 Vardenafil Accord is seksuele prikkeling noodzakelijk.

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

#### Dosering

##### 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. Vardenafil Accord 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).

##### Bijzondere patiëntgroepen

###### *Ouderen (≥65 jaar oud)*

Aanpassingen in de dosis zijn niet nodig bij ouderen. Echter, een verhoging van de dosis tot een

maximum van 20 mg dient zorgvuldig overwogen te worden op geleide van de individuele verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### *Leverinsufficiëntie*

Een aanvangsdosis van 5 mg dient overwogen te worden bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A-B). Op grond van verdraagbaarheid en werkzaamheid kan de dosis vervolgens verhoogd worden. De aanbevolen maximale dosis bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) is 10 mg (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Een aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min), dient een startdosering van 5 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg en 20 mg.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Gebruik door patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

##### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers*

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).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

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).

Vardenafil Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterior ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een remmer van fosfodiësterase 5 (PDE5) of niet (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit af te raden is (bv. 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 leverinsufficiëntie (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).

Gelijktijdige toediening van PDE5-remmers, waaronder vardenafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (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.

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder plotselinge dood, tachycardie, myocardinfarct, ventriculaire tachy-aritmie, angina pectoris en cerebrovasculaire aandoeningen (waaronder voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA) en cerebrale bloeding) zijn gemeld in een tijdsafhankelijke associatie met vardenafil. De meeste patiënten bij wie deze voorvallen zijn gemeld, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Het is echter niet mogelijk om definitief vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze risicofactoren, met vardenafil, met seksuele activiteit, of met een combinatie van deze of andere factoren.

Geneesmiddelen 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 filmomhulde tabletten met vardenafil orodispergeerbare tabletten of met andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aangeraden.

Bij ouderen ( $\geq 65$  jaar oud) kan de verdraagbaarheid van de maximale dosering van 20 mg lager zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### *Gelijktijdig gebruik van alfablokkers*

Bij sommige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alfablokkers 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 alfablokkertherapie. Bij de patiënten die stabiel ingesteld zijn op alfablokkertherapie dient vardenafilbehandeling begonnen te worden in de laagst aanbevolen begindosis van 5 mg filmomhulde tabletten. Vardenafil mag op ieder moment met tamsulosine of met alfuzosine gegeven worden. Bij andere alfablokkers dient een tijdsinterval tussen de twee 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 alfablokkertherapie met de laagste dosis te worden begonnen. Stapsgewijze verhoging van de

alfablokkerdosis kan gepaard gaan met verdere verlaging van de bloeddruk bij patiënten die vardenafil gebruiken.

#### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-remmers*

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 dosis vardenafil 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) of grapefruitsap (pompelmoessap) de plasmaconcentraties van vardenafil doen toenemen. De combinatie dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### *Effect op het QTc-interval*

Eenmalige orale doses van 10 mg en 80 mg vardenafil hebben een verlenging van het QTc-interval laten zien van gemiddeld respectievelijk 8 msec en 10 msec. Een eenmalige dosis van 10 mg vardenafil gelijktijdig gegeven met 400 mg gatifloxacine, een werkzame stof met vergelijkbaar effect op de QT, liet een aanvullend QTc-effect van 4 msec zien vergeleken met elk van de werkzame stoffen 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 antiaritmica uit klasse IA (bv. kinidine, procaïnamide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol).

#### *Effect op het zicht*

Visusstoornissen en gevallen van niet-arterieel anterior ischemisch oogzenuwlijden (NAION) zijn gemeld in relatie met inname van vardenafil en andere PDE5-remmers. Analyses van observationele gegevens suggereren een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan PDE5 remmers zoals vardenafil, tadalafil en sildenafil (zie rubriek 4.8). Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die blootgesteld zijn aan vardenafil, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van plotselinge visusstoornis het gebruik van Vardenafil Accord stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

#### *Effect op bloedingen*

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 bloedingsstoornis of een actieve maagdarmsweer. 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**

### Involed 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 de isovormen CYP3A5 en CYP2C. 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 filmomhulde tabletten) resulteerde in een 16-voudige toename van de AUC van vardenafil en een 7-voudige toename van de C<sub>max</sub> van vardenafil. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van vardenafil verlaagd tot ongeveer 4% van de maximale plasmaspiegel van vardenafil (C<sub>max</sub>).

Gelijktijdige toediening van vardenafil met ritonavir (600 mg tweemaal daags) resulteerde in een 13-voudige toename van de C<sub>max</sub> van vardenafil en een 49-voudige toename van de AUC<sub>0-24</sub> van vardenafil indien gelijktijdig toegediend met vardenafil 5 mg. De interactie is een gevolg van blokkering van het hepatische metabolisme van vardenafil door ritonavir, een zeer krachtige CYP3A4-remmer, die ook CYP2C9 remt. Ritonavir verlengde de halfwaardetijd van vardenafil 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>. Hoewel er geen specifieke interactiestudie is uitgevoerd, mag verwacht worden dat gelijktijdige toediening van claritromycine vergelijkbare effecten heeft op de AUC en C<sub>max</sub> van vardenafil. Wanneer gebruikt in combinatie met een matige CYP3A4-remmer zoals erytromycine of claritromycine, kan aanpassing van de dosis vardenafil nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Cimetidine (400 mg tweemaal daags), een niet-specifieke remmer van cytochroom P450, had geen effect op de AUC en de C<sub>max</sub> van vardenafil bij gelijktijdige toediening met vardenafil (20 mg) aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruitsap (pompelmoessap), 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<sub>2</sub>-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 patiëntengroepen geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van vardenafil gevonden bij gelijktijdig gebruik van de volgende geneesmiddelen: acetylsalicylzuur, ACE-remmers, bètablokkers, zwakke CYP3A4-remmers, diuretica en orale antidiabetica (sulfonylureum-verbindingen 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 filmomhulde tabletten 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 filmomhulde tablet 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 alfablokkers 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 alfablokkers 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-, terazosine- of alfuzosinetherapie:

- wanneer vardenafil (filmomhulde tabletten) 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 mmHg.
- wanneer 5 mg vardenafil (filmomhulde tabletten) 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.
- wanneer vardenafil (filmomhulde tabletten) gegeven werd in doses van 5 of 10 mg tegen de achtergrond van stabiele therapie met alfuzosine was er, in vergelijking met placebo, geen symptomatische verlaging van de bloeddruk.

Daarom dient gelijktijdige behandeling alleen begonnen te worden wanneer de patiënt stabiel is ingesteld op de alfablokkertherapie. Bij patiënten die stabiel zijn ingesteld op alfablokkertherapie dient met vardenafil in de laagst aanbevolen begindosis van 5 mg begonnen te worden. Vardenafil Accord mag op ieder moment met tamsulosine of alfuzosine gegeven worden. Bij andere alfablokkers 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 filmomhulde tabletten) 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 mmHg en van de diastolische bloeddruk in liggende positie met 5 mmHg, gepaard gaand met een toename in de hartfrequentie met 4 slagen per minuut.

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

Vardenafil (10 mg) deed de verlenging van de bloedingstijd, veroorzaakt door ( $2 \times 81$  mg) acetylsalicylzuur, niet toenemen.

#### Riociguat

Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder vardenafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vardenafil Accord is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen. Er is geen onderzoek gedaan met vardenafil bij zwangere vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de vruchtbaarheid.

#### **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 Vardenafil Accord reageren voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen gemeld bij Vardenafil Accord filmomhulde tabletten of 10 mg orodispergeerbare tabletten bij klinisch onderzoek waren doorgaans voorbijgaand en licht tot matig ernstig van aard. De meest voorkomende bijwerking, voorkomend bij  $\geq 10\%$  van de patiënten, is hoofdpijn.

##### Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen zijn vermeld volgens de MedDRA-frequentie-indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd:

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1.000, <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10.000, <1/1.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>				Conjunctivitis	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Allergisch oedeem en angio-oedeem	Allergische reactie	
<b>Psychische stoornissen</b>			Slaapstoornis	Angst	
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid Paresthesie en dysesthesie	Syncope Convulsies Geheugenverlies Voorbijgaande ischemische aanval (TIA)	Cerebrale bloedingen
<b>Oogaandoeningen</b>			Gezichtsstoornis Oculaire hyperemie Vervormde kleurwaarneming Pijn en ongemak aan het oog Fotofobie	Verhoogde intraoculaire druk Toegenomen traanvorming	Niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden Visusdefecten
<b>Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen</b>			Tinnitus Vertigo		Plotselinge doofheid
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen Tachycardie	Myocardinfarct Ventriculaire tachy-aritmie Angina pectoris	Plotselinge dood
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		Blozen		Hypertensie Hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</b>		Neusverstopping	Dyspnoe Sinuscongestie	Epistaxis	
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>		Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte Gastritis Gastrointestinale en abdominale pijn Diarree Braken Nausea Droge mond		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			Verhoging van transaminasen	Verhoging van gammaglutamyl-transferase	
<b>Huid- en</b>			Erytheem	Fotosensitiviteits-	



<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100, <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1.000, <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10.000, <1/1.000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>onderhuid-aandoeningen</b>			Huiduitslag	reactie	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			Rugpijn Verhoogd creatine-fosfokinase Myalgie Verhoogde spiertonus en spierkrampen		
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>					Hematurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>			Langere erecties	Priapisme	Penisbloeding Hemospermie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Zich onwel voelen	Pijn op de borst	

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Penisbloeding, hemospermie en hematurie zijn gemeld in klinische studies en spontane postmarketingdata bij het gebruik van alle PDE5-remmers, waaronder vardenafil.

Bij een dosis van 20 mg vardenafil filmomhulde tabletten komen hoofdpijn (16,2% tegenover 11,8%) en duizeligheid (3,7% tegenover 0,7%) vaker voor bij ouderen (≥65 jaar) dan bij jongere patiënten (<65 jaar). In het algemeen is gebleken dat de incidentie van bijwerkingen (met name 'duizeligheid') iets hoger is bij patiënten met hypertensie in de voorgeschiedenis.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

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

Bij toediening van vardenafil in hogere doses en frequenter (40 mg filmomhulde tabletten 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: urologica, 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 guanosinemonofosfaat (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 (PDE's).

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 en >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 mmHg bij 20 mg en 4,3 mmHg 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<sub>max</sub> 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 QTci-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<sub>max</sub> 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 postmarketingstudie met 44 gezonde vrijwilligers werden eenmalig doses van 10 mg vardenafil of 50 mg sildenafil gelijktijdig toegediend met 400 mg gatifloxacine, 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 met vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten

De werkzaamheid en veiligheid van vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten zijn apart aangetoond bij een brede populatie in twee studies, waarbij 701 gerandomiseerde patiënten met erectiele disfunctie tot 12 weken lang werden behandeld. De verdeling van de patiënten over de vooraf gedefinieerde subgroepen omvatte ouderen (51%), patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus (29%), dyslipidemie (39%) en hypertensie (40%).

In gepoolde data van twee onderzoeken met vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten, waren de IIEF-EF domeinscores van vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten significant hoger dan placebo.

Bij 71% van alle seksuele pogingen gemeld in de klinische studies vond succesvolle penetratie plaats vergeleken met 44% van alle pogingen in de placebogroep. Deze resultaten werden ook weerspiegeld in de subgroepen, het percentage succesvolle penetraties van alle seksuele pogingen was daar bij ouderen 65%, bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus 63%, patiënten met een voorgeschiedenis van dyslipidemie 66% en hypertensie 70%.

Circa 63% van alle gemelde seksuele pogingen met vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten was succesvol qua volhouden van de erectie vergeleken met circa 26% van alle seksuele pogingen in de placebogroep. In de vooraf gedefinieerde subgroepen waren 57% (ouderen), 56% (patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus), 59% (patiënten met een voorgeschiedenis van dyslipidemie) en 60% (patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie) van alle gemelde pogingen met vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten succesvol qua volhouden van de erectie.

#### Meer informatie over klinisch onderzoek

Tijdens klinisch onderzoek is vardenafil toegediend aan meer dan 17.000 mannen van 18-89 jaar met erectiestoornissen waarvan velen met co-morbiditeit. Meer dan 2500 patiënten zijn behandeld met vardenafil gedurende zes maanden of langer. Daarvan zijn er meer dan 900 patiënten 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 leverinsufficiëntie, 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 (filmomhulde tabletten) 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 (filmomhulde tabletten) 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 verbeterde vardenafil significant de erectiele functie-domeinscore, het vermogen om een erectie te krijgen en te behouden, lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij doses van 10 mg en 20 mg vardenafil in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te krijgen 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 postprostatectomiepatiënten verbeterde vardenafil significant de erectiele functie-domeinscore, het vermogen om een erectie te krijgen en te behouden lang genoeg voor bevredigende geslachtsgemeenschap en met voldoende penisstijfheid significant bij doses van 10 mg en 20 mg in vergelijking met placebo. Het responspercentage voor het vermogen een erectie te krijgen 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, verbeterde vardenafil significant de erectiele functie-domeinscore, het vermogen om een erectie te krijgen 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 krijgen 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.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek in alle subgroepen van pediatrische patiënten die behandeld worden voor een erectiestoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bio-equivalentiestudies hebben aangetoond dat vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten niet bio-

equivalent zijn aan vardenafil 10 mg filmomhulde tabletten. Daarom mag de orodispergeerbare formulering niet gebruikt worden als een equivalent van vardenafil 10 mg filmomhulde tabletten.

### Absorptie

Bij vardenafil filmomhulde tabletten wordt vardenafil 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<sub>max</sub> nagenoeg proportioneel toe met de dosis binnen de aanbevolen doseringsrange (5-20 mg).

Wanneer vardenafil filmomhulde tabletten worden ingenomen met een vetrijke maaltijd (57% vet), wordt de absorptiesnelheid verminderd, met een toename van de mediane t<sub>max</sub> met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de C<sub>max</sub> met 20%. De AUC van vardenafil verandert niet. Na een maaltijd die 30% vet bevat, zijn de absorptiesnelheid en -hoeveelheid voor vardenafil (t<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> en AUC) niet veranderd in vergelijking met toediening in nuchtere toestand.

Vardenafil wordt snel geabsorbeerd na toediening van vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten zonder water. De mediane tijd tot het bereiken van de C<sub>max</sub> varieerde van 45 tot 90 minuten en was vergelijkbaar of licht vertraagd (met 8 tot 45 minuten) ten opzichte van de filmomhulde tabletten. De gemiddelde AUC van vardenafil was met 21 tot 29% verhoogd (bij patiënten van middelbare leeftijd en ouderen met erectiestoornissen) of 44% (bij jonge gezonde personen) bij de 10 mg orodispergeerbare tabletten ten opzichte van de filmomhulde tabletten als gevolg van lokale orale absorptie van een kleine hoeveelheid van het geneesmiddel in de mondholte. Er was geen consequent verschil in gemiddelde C<sub>max</sub> tussen orodispergeerbare tabletten en filmomhulde tabletten.

Bij personen die vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten innamen met een maaltijd met veel vet werd er geen effect op de AUC en t<sub>max</sub> van vardenafil waargenomen, terwijl de C<sub>max</sub> van vardenafil met 35% afnam in de gevoede toestand. Op basis van deze resultaten kunnen vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten met of zonder voedsel worden ingenomen.

Als vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten worden ingenomen met water, wordt de AUC verminderd met 29%, de C<sub>max</sub> blijft onveranderd en de mediane t<sub>max</sub> wordt verkort met 60 minuten ten opzichte van inname zonder water. Vardenafil 10 mg orodispergeerbare tabletten moeten zonder vloeistof worden ingenomen.

### Distributie

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 bepalingen van vardenafil 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.

### Biotransformatie

Vardenafil in filmomhulde tabletten 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

vardeafil 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 vardeafil en een in-vitro-potentie voor fosfodiësterase type 5 van ongeveer 28% vergeleken met vardeafil, hetgeen resulteert in een bijdrage van ongeveer 7% in de werkzaamheid.

De gemiddelde terminale halfwaardetijd van vardeafil bij patiënten die vardeafil 10 mg orodispergeerbare tabletten kregen, ligt tussen 4 en 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet M1 ligt tussen 3 en 5 uur, vergelijkbaar met het oorspronkelijke werkzame bestanddeel.

#### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van vardeafil is 56 l/uur met als resultaat een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4-5 uur. Na orale toediening wordt vardeafil 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 bijzondere patiëntengroepen

##### *Ouderen*

De hepatische klaring van vardeafil bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was verminderd in vergelijking met gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Gemiddeld hadden oudere mannen die vardeafil filmomhulde tabletten gebruikten een 52% hogere AUC en een 34% hogere C<sub>max</sub> voor vardeafil dan jongere mannen (zie rubriek 4.2).

De AUC en C<sub>max</sub> van vardeafil bij ouderen (65 jaar en ouder) die vardeafil orodispergeerbare tabletten gebruikten, was verhoogd met respectievelijk 31 tot 39% en 16 tot 21% ten opzichte van patiënten van 45 jaar en jonger. Vardeafil bleek niet op te hopen in het plasma van patiënten van 45 jaar en jonger of 65 jaar en ouder na eenmaaldaagse dosering met vardeafil 10 mg orodispergeerbare tabletten gedurende tien dagen.

##### *Nierinsufficiëntie*

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

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met geringe tot matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en B) was de klaring van vardeafil verminderd al naar gelang van de ernst van de leverinsufficiëntie. Bij patiënten met geringe leverinsufficiëntie (Child-Pugh A) waren de AUC en C<sub>max</sub> toegenomen met respectievelijk 17% en 22%, in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep. Bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) was de AUC en de C<sub>max</sub> toegenomen met respectievelijk 160% en 133% in vergelijking met gezonde proefpersonen in de controlegroep (zie rubriek 4.2). Het farmacokinetische gedrag van vardeafil bij patiënten met ernstig leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) is niet bestudeerd (zie rubriek 4.3).

#### Aanvullende informatie

*In vitro* data suggereren dat effecten van vardeafil op P-glycoproteïne substraten, die gevoeliger zijn dan digoxine, niet uitgesloten kunnen worden. Dabigatranetexilaat is een voorbeeld van zeer gevoelige intestinale P-glycoproteïne-substraten.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. 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 (type B)

Magnesiumstearaat

Cellulose, microkristallijn

Siliciumdioxide, colloïdaal anhydraat

#### Filmomhulling:

Macrogol 400 (E1521)

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC-aluminium blisterverpakkingen in dozen met 2, 4, 8, 12 en 20 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

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

Vardenafil Accord 5 mg filmomhulde tabletten: RVG 118384  
Vardenafil Accord 10 mg filmomhulde tabletten: RVG 118385  
Vardenafil Accord 20 mg filmomhulde tabletten: RVG 118386

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2017  
Datum van laatste verlenging: 22 mei 2022

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.1, 6.6 en 9: 19 mei 2023.